

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№4/22

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU



Глубокий сон ночью –

активный бодрый день!

Валокордин® - Доксиламин

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА НА СТАРТЕ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ИНСОМНИИ ПРАКТИЧЕСКИ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ^{2,4}

- Жидкая форма выпуска – точный расчет индивидуальной дозы и улучшение усвоения²

- Удобная запатентованная капельница³

- Производится в Германии¹



- Включен в зарубежные и российские клинические рекомендации по диагностике и лечению инсомнии^{5,6}
- Сокращает время засыпания, не нарушает структуру сна, увеличивает его продолжительность и повышает качество^{2,4,7,8}

 Начало действия – в течение 30 минут¹

 Продолжительность – 3-6 часов¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валокордин®-Доксиламин. РУ ЛП-000013 от 15.10.2010. 2. Воробьева О.В. Острая (адаптационная) инсомния: терапевтическая дилемма // Медицинский совет, 2016. № 9. С. 23-27. 3. Царева Е.В. Нарушения сна у жителей мегаполиса // Медицинский совет, 2019. № 12. С. 48-53. 4. Коэров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю. Инсомния в амбулаторной практике // Медицинский совет, 2013. № 4. С. 24-30. 5. Riemann D et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // J Sleep Res. 2017 Dec; 26 (6): 675-700. 6. Полуэктов М.Г. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // Consilium medicum, 2016. № 2. С. 41-51. 7. Корабельникова Е.А. Лечение инсомний у больных с невротическими расстройствами // Медицинский совет, 2015. № 10. С. 54-59. 8. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Современные представления о стрессе и протективной роли сна // Медицинский совет, 2015. № 5. С. 70-76.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валокордин®-Доксиламин

Торговое название препарата: Валокордин®-Доксиламин. **Лекарственная форма:** капли для приема внутрь. **Фармакотерапевтическая группа:** снотворные и седативные препараты; другие. Код АТХ: N05CM21. **Показания к применению:** симптоматическое лечение периодически возникающих нарушений сна у пациентов старше 18 лет (затруднение засыпания и ночные пробуждения). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к доксиламину, какому-либо компоненту препарата, а также к другим антигистаминным препаратам, острый астматический приступ, закрытоугольная глаукома, врожденный синдром удлиненного интервала QT, феохромоцитом, гиперплазия предстательной железы с нарушением оттока мочи, возраст до 18 лет и др. **Способ применения и дозы:** если врачом не назначено иначе, то разовая доза для пациентов старше 18 лет составляет 22 капли (соответствует 25 мг доксиламина сукцината). При недостаточной эффективности терапии доза может быть увеличена до максимальной – 44 капли (50 мг). Нельзя превышать максимальную суточную дозу. При острых нарушениях сна по возможности следует ограничиться однократным применением. Чтобы проверить необходимость продолжения лечения при регулярных нарушениях сна, рекомендуется не позднее чем через 14 дней после начала ежедневного применения перейти к постепенному снижению дозы. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению

ООО «Кревель Мойзельбах»
Москва, ул. Летниковская, дом 10, строение 4.
Тел.: +7 (495) 966-00-93

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. Реклама

<https://krewelmeuselbach.ru/valocordin-doxylamine/>

KrewelMeuselbach™

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№4/22

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции

Недостаток сна и хроническая боль: потенциальные механизмы, лежащие в основе, и клиническое значение 3
Monika Haack, Norah Simpson, Navil Sethna, Satvinder Kaur, Janet Mullington

Обзор

Клиническая эффективность и безопасность хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении остеоартрита коленного сустава: систематический обзор и метаанализ . . . 19
Zhiyao Wang, Rongtian Wang, Hui Yao, Jianying Yang, Yuefeng Chen, Yuqi Zhu, Chao Lu

Мнение эксперта

Ламотриджин при лечении заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом 26
Екушева Е.В.

Клинические исследования

Облегчение острой боли в поясничной области и улучшение качества жизни пациентов, получающих Келтикан® Комплекс, в сравнении со стандартной терапией 34
Данилов Ан.Б., Курушина, О.В., Прокопенко С.В., Каракулова Ю.В., Щербаносова Т.А., Широков В.А., Чуприна С.Е., Комаров А.Н., Курганова Ю.М.

Эффективность применения комбинации уридина монофосфата, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ (Келтикан® Комплекс) при хронической боли в поясничной области в результате радикулопатии 42
Данилов Ан.Б., Курушина, О.В., Прокопенко С.В., Каракулова Ю.В., Щербаносова Т.А., Широков В.А., Чуприна С.Е., Комаров А.Н., Курганова Ю.М.

Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Ракстан® у пациентов с острой болью в поясничном отделе позвоночника (результаты многоцентрового постмаркетингового обсервационного исследования) 51
Данилов Ал.Б., Меркулова Д.М., Живолупов С.А., Девликамова Ф.И., Доронин Б.М., Широков В.А., Балязина Е.В., Комаров А.Н.

Конференции и конгрессы

Нейромидин — неoadьювантный анальгетик. Новые возможности безопасного обезболивания. И не только... 64

По материалам Симпозиума «О боли в спине замолвите слово» в рамках 18-й Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские Чтения» (10–12 февраля 2022 г., Москва)

Главный редактор

Данилов Андрей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Редакционный совет

Голубев Валерий Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент Ассоциации междисциплинарной медицины

Иваничев Георгий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

Камчатнов Павел Рудольфович — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кукушкин Михаил Львович — доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией патофизиологии боли УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Курушина Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней Волгоградского государственного медицинского университета

Широков Василий Афанасьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом нейрохирургии, мануальной терапии Уральской государственной медицинской академии, ведущий научный сотрудник Екатеринбургского медицинского научного центра, руководитель Уральского неврологического реабилитационного центра

Ральф Барон (Германия) — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по исследованию и лечению боли неврологического факультета Кильского Университета, член административного комитета Специальной группы по проблеме нейропатической боли (NeuPSIG) Международной ассоциации по изучению боли (IASP)

Рудольф Ликар (Австрия) — профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии медицинского факультета университета Грац в Австрии, руководитель клиники боли региона Каринтия в Австрии, секретарь Австрийского общества боли

Рейнхард Ситтль (Германия) — доктор медицины, медицинский директор междисциплинарного центра противоболевой терапии университетского госпиталя города Эрлангена в Германии, член образовательного комитета EFIC

Дэвид Паттерсон (США) — доктор психологии и доктор медицины (Ph. D.), профессор кафедры реабилитационной медицины, кафедры хирургии и кафедры психологии университета штата Вашингтон, США, начальник подразделения психологии реабилитации и председатель этического комитета медицинского центра Харборвью в Сизтле

Роберто Казале (Италия) — профессор, руководитель отделения нейрофизиологии Научно-исследовательского института реабилитации, Монтескано, руководитель образовательной школы по боли под эгидой Европейской федерации боли

Редакционная коллегия

Абузарова Гузель Рафаиловна — кандидат медицинских наук, и. о. руководителя Центра паллиативной помощи онкологическим больным при МНИОИ им. П.А. Герцена, доцент кафедры онкологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Амелин Александр Витальевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Валдымана

Данилов Алексей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Каратеев Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГУ «Институт ревматологии РАМН»

Рачин Андрей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с расстройствами функции нервной системы ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии»

Шаров Михаил Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член Европейского форума по борьбе с болевыми ощущениями, заведующий нейростоматологическим отделением ГКБ № 50, врач высшей категории

Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

Редакция журнала

Директор: Гейне М.В.

Руководитель проекта: Шугурова И.М., к.б.н.

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

Адрес редакции:

111250, Москва, ул. Красноказарменная, 12

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Недостаток сна и хроническая боль: потенциальные механизмы, лежащие в основе, и клиническое значение

Реферативный перевод

Monika Haack^{1,2}, Norah Simpson³, Navil Sethna^{2,4}, Satvinder Kaur^{1,2} и Janet Mullington^{1,2}

¹ Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA;

² Harvard Medical School, Boston, MA, USA;

³ Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA;

⁴ Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA

Источник: *Neuropsychopharmacology* (2020) 45:205–216; <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0439-z>

Хроническая боль в значительной степени сопутствует недостатку длительности или качества сна, как, например, при нарушениях сна. Кроме того, зависимость между болью и сном двунаправленная: боль может нарушать сон, а короткий или нарушенный сон, в свою очередь, снижает болевые пороги и усиливает спонтанную боль.

Эпидемиологические исследования показали, что плохое качество сна и недостаточная его длительность являются факторами риска развития хронической боли [1]. Кроме того, имеются веские доказательства того, что слишком короткий или нарушенный сон может стать причиной гипералгезии (т. е. повышенной чувствительности к болевым раздражителям) и развития или усугубления спонтанных болезненных симптомов (например, мышечной боли, головных болей) [2]. Эта связь показана в ряде экспериментальных моделей лишения сна, когда сон ограничивался или нарушался в течение одних или более суток и оценивались эффекты с помощью субъективного описания боли и/или количественной оценки чувствительности. Эта двунаправленная зависимость между недостатком сна и болью способствует усугублению и переходу недостатка сна и боли в постоянную форму, создавая порочный круг в популяциях пациентов с хроническими болями;

например, плохой сон ночью усиливает боль, что, в свою очередь, нарушает сон, и затем цикл становится устойчивым и усиливается со временем.

Несмотря на такую хорошо известную двунаправленную зависимость между недостатком сна и болью, научных знаний об основных нейрохимических механизмах, лежащих в основе этой взаимосвязи, очень мало. Такое понимание крайне необходимо для поощрения разработки новых препаратов и, возможно, поведенческих методов, которые могли бы помочь устранить или облегчить боль, возможно, путем воздействия на общие пути, модулирующие как сон, так и боль.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ НЕДОСТАТКОМ СНА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ

Согласно современному пониманию нейробиологических механизмов боли [3], в них участвуют как нейронные, так и не нейронные компоненты опиоидной, моноаминергической, орексинергической, иммунной, мелатониновой и эндоканнабиноидной систем; системы гипоталамуса-гипофиза-надпочечников (ГПН); и сигнализации с участием аденозина и оксида азота (NO), помимо прочего. Предполага-

лось, что эти системы опосредуют влияние недостатка сна на боль, как рассматривается ниже.

Опиоидная система

Опиоиды оказывают свое фармакологическое действие посредством трех типов опиоидных рецепторов (мю, дельта и каппа), которые можно активировать эндогенными опиоидными пептидами, включая энкефалины, динорфины и эндорфины. И опиоидные рецепторы, и связанные пептиды широко экспрессируются в периферической и центральной нервной системе (ПНС и ЦНС). Опиоидные рецепторы также могут активироваться эндогенными опиоидами, такими как морфин. В дополнение к центральной роли опиоидной системы в модуляции боли, она также участвует в регуляции множества других систем, включая стрессовую реакцию, иммунную функцию и эмоциональную модуляцию [4, 5].

Что касается ноцицепции, регулируемой опиоидами, и обезболивания, экспериментальные исследования с участием здоровых взрослых людей с использованием ПЭТ-визуализации показали, что в ответ на экспериментально индуцированную устойчивую боль в разных областях головного мозга высвобождаются эндогенные опиоидные пептиды, и что степень активации мю-опиоидных рецепторов связана со снижением интенсивности боли и оценок неприятных ощущений [6]. Кроме того, исследования с ПЭТ-визуализацией показывают, что у пациентов с хронической болью снижена передача посредством мю-опиоидных рецепторов в ответ на болезненные раздражители по сравнению с контрольным состоянием [7]. Высказано предположение, что снижение доступности опиоидных рецепторов в ЦНС ведет к снижению способности к подавлению боли, тем самым способствуя состоянию хронической боли [8].

Предположение о потенциальной роли опиоидной системы в гиперчувствительности к боли при лишении сна впервые высказано в конце 1970-х гг. [9]. Позднее было показано, что обезболивающее действие агониста мю-опиоидных рецепторов морфина и ингибирование энкефалиназы у грызунов снижается при экспериментальном лишении фазы быстрого сна [10, 11]. Хотя роль опиоидной системы в регуляции циклов сна и бодрствования и опосредовании гипералгезии при недостатке сна не исследовалась напрямую у людей, в некоторых исследованиях изучалось влияние лишения сна на нисходящую систему подавления боли. Эта система частично опосредована эндогенной опиоидной и моноаминергической системами, и показано, что острое экспериментальное нарушение сна у здоровых индивидов нарушает эндогенную систему подавления боли [12]. Снижение способности к подавлению боли также наблюдалось

у пациентов с бессонницей (в частности, расстройство засыпания или поддержания сна было связано с нарушением функционирования в течение дня [13]). Все эти результаты в сочетании дают основания полагать, что недостаточный сон ухудшает функционирование опиоидной антиноцицептивной системы.

Моноаминергическая система

Моноаминергическая (серотониновая, норадренергическая, дофаминовая) и опиоидная системы тесно связаны и могут взаимодействовать для модуляции нейробиологических функций, таких как ноцицепция. Моноамин серотонин широко распространен в ПНС и ЦНС. Вместе с норадренергическими нейронами, серотонинергическая система, по-видимому, необходима для обезболивающей мю-опиоидной функции, участвующей в эндогенном подавлении боли [14]. На участие серотониновых рецепторов в модуляции боли дополнительно указывает эффективность ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения различных клинических состояний с болью, таких как фибромиалгия [8]. Тогда как серотонин может оказывать как обезболивающее, так и усиливающее боль действие в ЦНС, он хорошо известен своей способностью усиливать боль на периферии и является активным компонентом «воспалительного супа» (т. е. сочетания посредников воспаления, стимулирующих и сенсibiliзирующих ноцицепторы [15]). Двойное действие серотонина, усиливающего боль на периферии и усиливающего и/или ослабляющего ее в ЦНС, вероятно, связано с типом рецепторов, активируемых серотонином, что подчеркивает сложную роль серотонинергической системы в модуляции боли [16].

Серотонинергическая система также важна для контроля поведения при циклах сна и бодрствования. В 1970 гг. считалось, что серотонин инициирует и поддерживает глубокий сон без быстрых движений глаз; однако недавние исследования показали, что серотонин преимущественно способствует бодрствованию и подавляет сон с быстрым движением глаз [17]. Ингибирование серотонина путем системного введения антагонистов серотонина $2_A/2_C$ (например, ритансерина) усиливает глубокий сон без быстрых движений глаз у лабораторных животных, людей со здоровым сном и пациентов с бессонницей [17]. Недостаток сна также связан с изменениями серотониновой системы. У животных острое лишение сна повышало количество внеклеточных метаболитов серотонина в базальных отделах переднего мозга [18], тогда как, более хронические формы ограничения сна снижают чувствительность серотонинового рецептора $1A$. Сообщается, что у людей острое нарушение сна повышает количество мета-

боликов серотонина в плазме, что, как полагают, опосредует антидепрессивный эффект острого лишения сна [20].

Учитывая участие серотонинергической системы в контроле как боли, так и сна и бодрствования, нарушения этой системы могут опосредовать гипералгезивные эффекты недостатка сна; однако эта гипотеза требует дополнительного исследования.

Норадреналин функционирует как нейромедиатор в мозге, где синтезируется нейронами, расположенными в голубом пятне (ГП) и некоторых других ядрах, проецирующихся во многие другие области мозга. На периферии норадреналин образуется и высвобождается из надпочечников в кровь в качестве гормона, а также функционирует как нейромедиатор в симпатической нервной системе. Норадреналин активирует адренергические рецепторы и, в зависимости от подтипа рецепторов (альфа- или бета-адренергические), помимо прочего, повышает бдительность, готовность к действию, сужает сосуды, повышает частоту сердечных сокращений. Таким образом, норадреналин играет ключевую роль в стимуляции бодрствования и возбуждении.

Что касается циклов сна и бодрствования, норадренергические нейроны в ГП активны во время бодрствования, менее активны во время сна без быстрых движений глаз и почти неактивны во время сна с быстрыми движениями глаз [22]. У людей концентрация норэпинефрина в крови при засыпании и во сне ниже, чем во время бодрствования [19]. Экспериментальное лишение сна повышало содержание мРНК норадренергического транспортера в ГП грызунов [23] и норадреналина в крови грызунов и людей [24, 25]. Повышенная активность норадренергической системы в ГП несовместима со сном и может способствовать бессоннице и состояниям, характеризующимся повышенным возбуждением, таким как стрессовые расстройства [21].

Что касается ноцицепции, доклинические данные дают основания полагать, что усиление норадренергической передачи оказывает обезболивающее действие при моделировании устойчивой или нейропатической боли у мышей, при этом обезболивающий эффект сильнее при усилении как норадренергической, так и серотонинергической передачи. В соответствии с этим, препараты, подавляющие обратный захват как норадреналина, так и серотонина (например, ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина [ИОЗСН] дулоксетин) эффективны для лечения различных хронических болевых синдромов, включая фибромиалгию и хронические головные боли [26, 27].

Роль норадренергической системы в опосредовании эффектов усиления боли при недостатке сна

не изучалась напрямую. Однако показано, что экспериментально индуцированная нейропатическая боль у грызунов повышает активность норадренергических нейронов в ГП, что может лежать в основе нарушений сна, вызванных нейропатической болью [28]. Тем не менее, на основании наших текущих знаний маловероятно, что эта система способствует усилению боли при нарушениях сна, учитывая, что недостаток сна, по-видимому, повышает активность этой системы, что дает основания предполагать обезболивающее действие.

Несколько данных дают основания полагать, что дофаминовая сигнализация может играть механистическую роль в связи между недостатком сна и болью [29]. Дофамин — медиатор, способствующий бодрствованию, и фармакологически индуцированное повышение дофаминового тонуса (например, путем введения амфетаминов или модафинила) оказывает мощный эффект, способствующий сну [30].

У мышей введение модафинила нормализовало повышение чувствительности к боли, индуцированное лишением сна, тогда как введение противовоспалительного препарата ибупрофена и опиата морфина не оказывало такого действия [31]. Недавнее исследование расширило эти данные, показав, что гипералгезическое действие острого лишения фазы сна с быстрыми движениями глаз у крыс связано со снижением активности у дофаминовых рецепторов D_2 в прилежащем ядре, участвующем в контроле как боли, так и циклов сна и бодрствования [32]. Показано, что экспериментальное введение агониста D_2 блокирует гипералгезию в результате лишения сна, показывая, что лишение сна усиливает боль за счет снижения дофаминергической активности. Клинически такие данные дают основания полагать, что у пациентов с хронической болью, сопутствующей нарушениям сна, ответ на обезболивающие препараты можно усилить совместным введением дофаминергических препаратов [32]. Учитывая, что дофамин способствует бодрствованию, подходящий график приема препарата может играть решающую роль в предотвращении усиления нарушений сна под действием дофамина.

Аденозиновая сигнализация

Аденозин представляет собой нейромодулятор, участвующий в регуляции самых разнообразных функций, включая энергетический метаболизм, воспалительные и иммунные реакции, регуляцию сна и бодрствования и ноцицепцию. Его физиологические эффекты опосредованы действием четырех определенных рецепторов аденозина, широко экспрессирующихся в клетках и тканях всего тела [33]. Рецептор аденозина A_{2A} , например, находится

как в нейронах, так и в глиальных клетках ЦНС, а также на иммунных клетках на периферии [34]. Аденозин может регулировать сон и способствовать ему, и показано, что концентрация внеклеточного аденозина в базальных отделах переднего мозга и коре повышается пропорционально времени бодрствования [30, 35]. Кроме того, показано, что концентрация аденозина в базальных отделах переднего мозга повышается в ответ на фрагментацию сна у крыс, что показывает потенциальную опосредующую роль аденозина в контексте нарушений сна [36].

Что касается роли аденозина в ноцицепции, эффекты агонистов и антагонистов рецепторов аденозина изучались на нескольких моделях воспалительной и нейропатической боли. Описаны эффекты рецептора аденозина A_{2A} , усиливающие и ослабляющие боль, таким образом, показано, что системное введение селективного антагониста рецептора A_{2A} оказывает обезболивающее действие в нескольких доклинических моделях боли, однако также блокирует обезболивающее действие опиоидов [37].

Насколько нам известно, в трех исследованиях на животных изучалась механистическая роль аденозина при связи недостатка сна с повышением чувствительности к боли. У мышей введение кофеина, неселективного антагониста рецептора аденозина, широко применяющегося в качестве стимулятора бодрствования, обращало гиперчувствительность к боли, вызванную лишением сна [31]. Кофеин также предотвращал гиперчувствительность к послеоперационной боли у крыс, вызванную лишением сна перед операцией [38]. В этом же исследовании микроинъекция антагониста рецептора аденозина A_{2A} в срединное преоптическое ядро, область, участвующую в регуляции сна, блокировала гиперчувствительность к послеоперационной боли, вызванную лишением сна перед операцией, и предотвращала гиперчувствительность к боли, вызванную только лишением сна [38]. В соответствии с этим, гипералгезивное действие острого лишения фазы сна с быстрыми движениями глаз у крыс коррелировало с повышением активности рецептора A_{2A} в прилежащем ядре, и введение антагониста рецептора A_{2A} предотвращало гипералгезивный эффект лишения сна [32]. Эти данные дают основания полагать, что один путь, по которому недостаток сна усиливает боль, связан с повышением аденозинергической активности.

Сигнализация посредством NO

NO, формирующийся при окислении азота, является сильным сосудорасширяющим средством, вырабатываемым клетками ЦНС и ПНС, участвующими в регуляции функции иммунной, сердечно-сосудистой и нервной систем. В иммунной системе NO об-

разуется фагоцитирующими клетками белой крови, такими как макрофаги, и участвует в уничтожении или поглощении внедрившихся бактерий. В сердечно-сосудистой системе NO индуцируется рядом факторов и синтезируется в эндотелии сосудов ферментом эндотелиальной NO-синтазой (eNOS); он вызывает расслабление гладких мышц, расширение сосудов, что приводит к замедлению сердечного ритма и снижению артериального давления.

Что касается ноцицепции, исследование с использованием мышей, лишенных функционального гена NO-синтазы (NOS) показало, что нейронные NOS (nNOS), особенно в ганглии дорсального корешка (ГДК), очень важны для механической гиперчувствительности после повреждения нерва. Исследователи также обнаружили, что у таких животных, лишенных функционального гена, системное или спинальное введение фармакологических ингибиторов nNOS ослабляло гиперчувствительность. Интересно, что повреждение нерва приводило к усилению экспрессии белка nNOS в ГДК, но не в спинном мозге; это дает основания полагать, что ГДК является основным местом развития гиперчувствительности [39]. Лечение пациентов с комплексными хроническими нейропатиями стимуляцией ГДК — область, в которой клинические методы в настоящее время находятся в стадии разработки [40].

Исследования показали, что NO — еще один важный игрок в гомеостатической регуляции сна и бодрствования; в экспериментах на мышах обнаружено, что содержание маркеров концентрации NO в базальных отделах переднего мозга удваивается во время лишения сна [41, 42]. Далее было обнаружено, что выработка NO происходит перед повышением содержания аденозина [42]. Исследователи выяснили, что индуцируемые NOS (iNOS) образуются в нейронах, активных при бодрствовании, в базальных отделах переднего мозга, что положительно коррелирует с давлением сна [43], и что повышение содержания NO в базальных отделах переднего мозга начинается до повышения iNOS и NO в лобной коре, и за этим следует повышение содержания аденозина [44]. Эти результаты показывают, что изменения в системе NO происходят раньше изменений в аденозиновой системе, и они вместе регулируют давление сна.

Damasceno и соавт. [45] исследовали лишение фазы сна с быстрыми движениями глаз в связи с модуляцией ноцицепции у крыс и обнаружили, что в результате лишения сна повышается концентрация NOS в зоне околосредоводопроводного серого вещества (ОБСВ) в стволе мозга. Прочие исследования показали модуляцию боли на уровне спинного мозга у крыс в результате лишения фазы сна с быстрыми движениями глаз [46–48]. Кроме того, при моделировании

хронической боли у крыс Tomim и соавт. [49] обнаружили, что нисходящая активность в форме подавления и усиления боли в ОВСВ ствола мозга становилась интенсивнее при лишении фазы сна с быстрыми движениями глаз.

Хотя нам неизвестны исследования роли лишения или нарушения сна в развитии спонтанной боли или гиперчувствительности к боли у мышей с «выключенным» геном NOS, имеющаяся литература говорит о повышении концентрации NO в базальных отделах переднего мозга и лобной коре при лишении сна, и о том, что он является важным медиатором боли в ОВСВ. Исследования мышей с нефункциональным геном NOS в сочетании с фармакологическими исследованиями может помочь углубить наше локальное понимание того, каким образом лишение сна влияет на развитие хронической боли.

Орексинергическая система

Орексинергическая система, открытая в конце 1990-х гг., состоит из двух нейропептидов (орексина А и В, также известных как гипокретины 1 и 2) и рецепторов орексина 1 и 2. Нейроны, образующие орексин, расположены в латеральной области гипоталамуса и проецируются в разные области мозга, многие из которых участвуют в регуляции сна и бодрствования [50], а также спинного мозга [51]. На роль орексина в регуляции сна и бодрствования указывает то, что недостаточность орексина связана с нарушением сна (нарколепсией) у животных и людей [52]. Орексины также участвуют в разнообразных других физиологических и поведенческих функциях, включая контроль боли. Далее будут рассмотрены связи орексинергической системы с состояниями сна и бодрствования и контролем боли.

В цикле сна и бодрствования орексиновые нейроны активны во время бодрствования и почти не действуют во время сна. Это показано в экспериментах на мышах и собаках [53]. Фото- и химическая стимуляция орексиновых нейронов связана с бодрствованием, а торможение орексиновых нейронов способствует сну, как показали эксперименты на животных; это поддерживает гипотезу, что активность орексиновых нейронов связана с поведенческими состояниями сна и бодрствования [54, 55].

Экспериментальное лишение фазы сна с быстрыми движениями глаз у животных повышает концентрацию орексина А в определенных областях мозга [56]. У людей концентрация орексина в спинномозговой жидкости (СМЖ) повышалась после экспериментального ограничения сна [57], что дополнительно говорит в пользу его участия в поддержании состояния бодрствования. И наоборот, недавно показано, что фрагментация сна у мышей, склонных к атеро-

склерозу, снижала экспрессию орексина в гипоталамусе с соответствующим снижением концентрации орексина А в плазме и костном мозге [58]. Эти данные дают основания полагать, что недостаток сна влияет на орексинергическую систему, и что короткий и нарушенный сон может оказывать дифференциальные эффекты в этой системе. Клинически рецепторы орексина являются мишенью фармакологического лечения нарколепсии и бессонницы. Например, двойной антагонист рецептора орексина суворексант в настоящее время одобрен для лечения бессонницы в США и Японии [59].

Орексиновые нейроны иннервируют области мозга, которые также участвуют в ноцицепции, такие ОВСВ [60]. Кроме того, иммунореактивные к орексину А волокна обнаружены в слоях дорсального рога спинного мозга, таким образом, вероятно, что орексинергическая система также участвует в передаче и модуляции боли. Действительно, несколько исследований показали, что интратекальная инъекция орексина А оказывает анти-гипералгезическое и анти-аллодиническое действие в экспериментах с моделированием нейропатической, послеоперационной и воспалительной боли у животных [61]. Кроме того, показано, что обезболивающий эффект можно обратить введением селективного антагониста рецептора орексина-1, но не, например, введением антагониста опиоидных рецепторов налоксона [62–64]. Эти данные показывают, что обезболивающий эффект опосредован активацией рецептора орексина-1. Также показано, что разрушение орексиновых нейронов у пациентов с нарколепсией связано с про-воспалительной иммунной сигнатурой, включая усиленную выработку про-воспалительных цитокинов Т-клетками [65]. В свете эффектов воспалительных молекул, способствующих боли, связь между орексином и иммунной системой может лежать в основе связи между недостатком сна и болью. Однако орексиновые нейроны в префорникальной области (PeF) не получают прямой ноцицептивной информации от ноцицептивных нейронов второго порядка пластины I в спинном мозге [66], и недавнее исследование Asano и соавт. [67] дает основания полагать, что ноцицептивная информация из спинного мозга передается в PeF в гипоталамусе через глутаматергические латеральные парабрахияльные (ЛПБ) нейроны. Субпопуляция нейронов ЛПБ, которые экспрессируют пептид, родственные гену кальцитонина, кодирует и обрабатывает многие болезненные и неприятные раздражители, такие как боль в коже, вызывающая отвращение пища [68] и гиперкапния [69]. Затем эти нейроны участвуют в чувствительной обработке этих сигналов, благодаря проекциям в области переднего мозга [68, 69]. Эти недавно откры-

тые нервные связи с ReF через ЛПБ и роль нисходящих путей в модуляции боли и возбуждении требуют дальнейшего исследования.

Все эти данные в сочетании дают основания полагать, что орексинергическая система участвует в передаче и модуляции боли. Соответственно, орексиновые пептиды и их рецепторы дают возможность разработки обезболивающих препаратов [70]. В свете участия орексинергической системы в контроле боли и циклов сна и бодрствования, возможно, что эта система опосредует гипералгезию при недостатке сна, двойной эффект, который еще предстоит изучить.

Система ГН

Система ГН опосредует реакцию как на физический, так и на психологический стресс. Высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона из гипоталамуса стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона гипофизом, что, в свою очередь, стимулирует секрецию глюкокортикоидов из коры надпочечников (кортизола у людей и кортикостерона у крыс). Система ГН тесно взаимосвязана с иммунной системой, таким образом, про-воспалительные цитокины активируют систему ГН, приводя к повышенной выработке кортизола [71]. Кортизол, в свою очередь, подавляет выработку про-воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) — 1 и ИЛ-6, известные своей способностью сенсibilизировать ноцицепторы на периферии или нейроны в ЦНС, участвующие в передаче болевых импульсов. Таким образом, кортизол и синтетические глюкокортикоиды (такие как преднизолон и дексаметазон), вероятно, модулируют ноцицептивную систему косвенно, посредством изменений в секреции цитокинов, способствующих воспалению и боли, а также простагландинов.

У пациентов с хроническими болевыми синдромами, такими как ревматоидный артрит, фибромиалгия, головные боли или боли в поясничной области, описана дисфункция системы ГН, включая гипореактивность ГН и базальный гипокортицизм, а также гиперреактивность ГН и базальный гиперкортицизм [73]. Такая дисфункция нарушает баланс между ГН и иммунной системой, и приводит к ослаблению иммунорегуляции и состоянию неспецифического воспаления в организме. Кроме того, большинство исследований с участием людей показали, что недостаток сна приводит к незначительному повышению базальной концентрации кортизола и более выраженному высвобождению кортизола в ответ на стресс [75]. Например, план экспериментального исследования, состоящий из ограничения ночного сна в рабочие дни и отсыпания в выходные в течение

3 недель, привел к прогрессивному повышению концентрации кортизола утром у здоровых участников [76]. У этих здоровых участников моноциты были гораздо чувствительнее к противовоспалительному сигналу кортизола, однако это не препятствовало выработке меньшего количества про-воспалительного ИЛ-6, что дает основания предполагать выраженное нарушение взаимодействия между ГН и иммунной системой, вызванное многократными эпизодами ограничения и восстановления сна [76].

Среди индивидов, страдающих от симптомов бессонницы, также описано легкое повышение базального уровня кортизола и гиперреактивность ГН на стрессовые факторы [77]. Следует отметить, что такая гиперреактивность опосредует зависимость между недостатком сна и большей чувствительностью к боли [78]. Это дает основания полагать, что нарушение регуляции системы ГН может служить маркером риска хронической боли, связанной с хроническим недостатком сна.

Иммунная система

Реакция иммунной системы на инфекции и повреждение тканей представляет собой воспаление и включает выработку посредников воспаления, таких как простагландины и цитокины. Незначительное повышение этих посредников воспаления (что идентифицируется как неспецифическое воспаление) также возможно в отсутствие классических индукторов типичной воспалительной реакции (например, инфекции и повреждения тканей) и, вероятно, обусловлено клеточным стрессом и нарушением функции [79]. Активацию посредников воспаления можно наблюдать при различных типах болезненных состояний и в ответ на короткий или нарушенный сон, как обсуждается ниже.

Простагландины. Простагландины (ПГ) — классические маркеры воспаления, опосредующие некоторые из основных симптомов воспаления, такие как лихорадка и боль. На их роль в появлении таких симптомов указывают терапевтические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), таких как ибупрофен или ацетилсалициловая кислота (аспирин), которые прежде всего предотвращают синтез ПГ за счет ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2) [80]. Что касается влияния ПГ на сон, подавление выработки ПГ ингибиторами ЦОГ-2 снижало спонтанное и индуцированное цитокинами усиление сна без быстрых движений глаз у животных [81]. Показано, что у людей подавление выработки ПГ путем резкого введения аспирина в рекомендованной суточной дозе нарушает сон (т. е. снижает эффективность сна, повышает частоту пробуждений) и снижает медленноволновой сон (SWS) [82,

83], что подтверждает роль ПГ в модуляции сна. Влияние длительного введения НПВП на сон неизвестно. Недавно было показано, что система ПГ не только способствует воспалению, но и играет роль в его разрешении [84]. Таким образом, в определенных обстоятельствах подавление системы под действием НПВП может способствовать текущему воспалению и, возможно, нарушать сон. Учитывая, что большая пропорция населения регулярно применяет НПВП [85], в будущих исследованиях следует уделить внимание их долговременному влиянию на сон.

Что касается влияния недостатка сна на выработку ПГ, экспериментальное лишение сна ведет к повышению концентраций разных ПГ в СМЖ животных [86] и повышению содержания метаболитов PGE₂ в моче у людей [87]. Последнее повышение было связано с более частыми жалобами на боль; это дает основания полагать, что PGE₂ опосредует гипералгезические эффекты недостатка сна.

Цитокины. В дополнение к ПГ, цитокины (например, ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли [ФНО] альфа), также известны как мощные про-ноцицептивные факторы, способные сенсibilизировать периферические чувствительные и центральные ноцицептивные нейроны, тем самым способствуя гипералгезии [72]. Например, ИЛ-6 представляет собой маленький белок, образуемый главным образом циркулирующими моноцитами и макрофагами, а также иммунными клетками ЦНС, такими как глиальные клетки. Повышение концентрации ИЛ-6 в периферической крови и спинном мозге показано в различных экспериментах на животных с моделированием боли [88]. Введение ИЛ-6 может привести к гипералгезии, и блокаторы ИЛ-6 (например, антитело к рецептору ИЛ-6 тоцилизумаб) могут снизить гиперчувствительность к боли [88], подтверждая важную роль ИЛ-6 в индукции или усилении боли. Что касается сна, содержание ИЛ-6 и других воспалительных цитокинов повышается в ответ на слишком короткий или нарушенный сон, и такое повышение содержания цитокинов указывает на состояние неспецифического воспаления в организме [79]. Полагают, что текущее или хроническое неспецифическое воспаление повышает риск ряда заболеваний с хронической болью, включая сердечно-сосудистые, метаболические, нейродегенеративные и хронические болезненные состояния [79]. В условиях экспериментов с участием людей повышение концентрации ИЛ-6 в крови коррелирует с увеличением жалоб на боль после длительного ограничения сна [89]. Таким образом, неспецифическое воспаление может представлять собой механизм, связывающий короткий или нарушенный сон с хронической болью; однако причинную связь все еще необходимо установить.

Мелатониновая система эпифиза

Синтез мелатонина, основного гормона, секретлируемого эпифизом, стимулируется в темноте и подавляется светом. У людей концентрация мелатонина достигает пика ночью. По оценкам, порог подавления мелатонина низкий, до 30 люкс [90], что намного ниже обычного света люминесцентной лампы 300–400 люкс. Менее выраженное подавление ночью наблюдалось у работающих посменно в условиях искусственного освещения ночью, а также у людей, использующих светоиспускающие электронные устройства, такие как смартфоны и планшеты, перед сном [91].

Мелатонин оказывает различное действие и обладает многими свойствами, в том числе противовоспалительными, обезболивающими и способствующими сну [92]. Например, мелатонин может дезактивировать посредники воспаления, включая ПГ и цитокины [93], оба из которых являются маркерами, известными своим сенсibilизирующим к боли действием. Механизмы обезболивающего действия мелатонина не полностью ясны, однако, по-видимому, включают эндорфины, ГАМК, опиоидные рецепторы и путь оксида азота-аргинина [94]. Усиление сигнала мелатонина с помощью экзогенного мелатонина может оказать благоприятное действие на сон при определенных расстройствах сна (например, при сложности засыпания или поддержания сна с нарушением функционирования в дневное время) и нарушениях суточного ритма сна с задержкой фазы сна (т. е. расстройстве, характеризующемся поздним засыпанием и просыпанием, что мешает работе или образу жизни [95]). У таких пациентов мелатонин улучшает сон, снижая латентность засыпания или регулируя время сна и бодрствования [95].

Показано, что у пациентов, страдающих от хронических болезненных состояний, таких как фибромиалгия и синдром раздраженного кишечника, введение экзогенного мелатонина снижает субъективные болевые ощущения [96, 97] и повышает эндогенное подавление боли при фибромиалгии [98]. У животных введение мелатонина ослабляло развитие нейропатической боли после повреждения нерва [99], что дает основания полагать, что мелатониновая система представляет собой еще один потенциальный механизм, по которому недостаток сна способствует боли.

Эндоканнабиноидная система

Эндоканнабиноидная система — физиологически древняя система, которая, по-видимому, присутствовала еще у одноклеточного общего предка животных и растений. Эндоканнабиноиды — это липидные медиаторы, которые связываются с каннабиноидными рецепторами, экспрессируемыми в ЦНС и ПНС.

Кроме эндогенных каннабиноидов (например, анандамида), эти рецепторы являются мишенями экзогенных каннабиноидов, в том числе содержащихся в конопле (т. е. психоактивного дельта (9) — тетрагидроканнабинола [ТГК] и не психоактивного каннабидиола [КБД]). Эндоканнабиноидная система участвует в регуляции самых разнообразных биологических функций, включая модуляцию боли и сна, как рассматривается ниже. В последнее время каннабиноиды все чаще применяются для облегчения хронической боли. Известно, что каннабиноидная система играет модулирующую роль в обезболивании и сне. Недавний систематический обзор более 6000 пациентов с хронической болью показал, что среднее количество пациентов, сообщивших о снижении боли, в группе каннабиноидов было как минимум на 30 % выше, чем в группе плацебо [100].

Доклинические исследования, в которых применялись различные модели воспалительной и нейропатической боли, показали, что каннабиноиды обладают антиноцицептивными эффектами [101]. Показано, что эндоканнабиноидная система ослабляет воспалительную реакцию в моделях воспалительной боли, давая основания полагать, что воспаление представляет собой путь, по которому эндоканнабиноиды ослабляют восприятие боли. Каннабиноиды, по-видимому, снижают потребность в опиоидах. Например, агонисты каннабиноидных рецепторов снижали дозу опиоидов, необходимую для антиноцицептивного действия, в доклинических исследованиях с моделированием воспалительной боли. Это дает основания предполагать взаимодействие между эндогенной опиоидной и каннабиноидной системами. Однако, эффект каннабиноидов в форме снижения потребности в опиоидах по результатам крупных контролируемых клинических исследований менее ясен. Является ли стимуляция эндоканнабиноидной системы эффективной терапевтической стратегией снижения потребности в опиоидах — все еще открытый вопрос.

Показано, что эндоканнабиноидная система подчиняется суточным ритмам во время нормального цикла сна и бодрствования, и во время бодрствования концентрации выше. Кроме того, ограничение сна повышало концентрацию эндоканнабиноидов в крови здоровых людей [104, 105]. Это повышение может объяснить повышение аппетита при недостатке сна. Однако это не объясняет более частые жалобы на боль и чувствительность к боли, которые часто наблюдаются при недостатке сна [2], таким образом, возможно, что медиаторы, иные, чем каннабиноиды, способствуют усилению боли при недостатке сна.

Исследования влияния экзогенных каннабиноидов на сон все еще находятся на ранней стадии,

и результаты на данный момент непостоянны. Предварительные результаты дают основания полагать, что каннабиноид каннабидиол (КБД, непсихоактивный компонент конопли) не влияет на параметры сна у людей со здоровым сном [106]; однако он может оказывать благоприятное действие при лечении бессонницы. Например, показано, что КБД в высокой дозе (в отличие от низкой) увеличивает общее время сна и снижает частоту пробуждения у людей с бессонницей [107].

В некоторых исследованиях оценивалась потенциальная роль каннабиноидов у пациентов с хронической болью и сопутствующими нарушениями сна. На основании систематического обзора, 22 из 29 рандомизированных клинических исследований показали, что применение каннабиноидов приводит к умеренному обезболивающему эффекту при нераковой хронической боли, и в некоторых исследованиях сообщается о сопутствующем субъективном улучшении сна [108]. Например, у пациентов с периферической нейропатической болью синтетический каннабиноид набилон более эффективно облегчал боль и субъективно улучшал сон по сравнению с плацебо [109]. Сходным образом, при различных состояниях с нейропатической болью ТГК и КБД в форме аэрозоля для нанесения на слизистую оболочку рта облегчали боль и качество сна по сравнению с плацебо [110]. Кроме того, введение ТГК, по-видимому, оказывало благоприятное действие при мышечной скованности и боли, а также повышало качество сна у больных рассеянным склерозом [111]. Кроме того, сативекс, препарат, содержащий ТГК / КБД, показал значительное благоприятное действие на боль и качество сна у маленькой выборки пациентов с ревматоидным артритом [112]. Подводя итог, исследования влияния каннабиноидов на сон и боль начались относительно недавно, и для лучшего понимания лежащих в основе механизмов и их клинического значения необходимы долговременные исследования.

На рис. 1 кратко показаны результаты оценки влияния недостатка сна на нейробиологические системы и медиаторы с преимущественно обезболивающими, гипералгезивными или двойными обезболивающими и гипералгезивными свойствами. В целом, недостаток сна, по-видимому, обладает дезактивирующим эффектом на несколько систем / медиаторов с преимущественно обезболивающими свойствами, включая опиоидную систему, орексинергическую систему, мелатониновую систему и дофаминовую сигнализацию, при этом активируя системы / медиаторы с преимущественно гипералгезивными свойствами, включая NO и аденозиновую сигнализацию, а также посредники воспаления иммунной системы.

Обезболивание	Обезболивание и/или усиление боли	Гипералгезия
Опиоидная система	Моноаминергическая — серотонин	Аденозиновая сигнализация
↓ ответа на опиоиды	↓ чувствительности серотониновых рецепторов 1A	↑ аденозина (опосредованное рецептором A2A)
Моноаминергическая — дофамин	↑ внеклеточного серотонина в базальных отделах переднего мозга	Сигнализация посредством оксида азота
↓ активности рецептора дофамина D2	↑ концентрации серотониновых метаболитов в плазме	↑ NO в базальных отделах переднего мозга, ОВСВ, коре
Моноаминергическая — норэпинефрин	Система ГГН	Иммунная система
↑ концентрации транспортера мРНК эпинефрина в ГП, норэпинефрина в крови	↑ кортизола (косвенное влияние на боль посредством взаимодействия с иммунной системой)	↑ простагландинов (PGE2)
Орексиновая сигнализация		↑ цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО)
↓ концентрации релаксина-А в гипоталамусе, плазме, костном мозге		
↑ концентрации орексина-А в гипоталамусе, ГП, СМЖ		
Мелатонин		
↓ концентрации мелатонина в крови (опосредовано воздействием света ночью)		
Эндоканнабиноиды		
↑ концентрации эндоканнабиноидов в крови		

Система / свойства медиатора	Влияние недостатка сна на систему/медиатор:
 Обезболивающее	↑ Активация
 Обезболивающее / гипералгезивное	↓ Дезактивация
 Гипералгезивное	

Рис. 1. Влияние недостатка сна на нейробиологические системы / медиаторы с преимущественно обезболивающими или гипералгезивными свойствами. Системы / медиаторы с преимущественно обезболивающими свойствами показаны синим цветом, с обезболивающими и/или гипералгезивными свойствами (в зависимости от места действия и рецептора) — фиолетовым, а с преимущественно гипералгезивными свойствами — красным. Влияние недостатка сна на системы / медиаторы показано стрелками вверх и вниз, стрелка вверх означает активацию, а стрелка вниз — дезактивацию систем / медиаторов. Например, активация опиоидной системы оказывает обезболивающий эффект (синий), а недостаток сна ведет к снижению ответа на эндогенные опиоиды (стрелка вниз), давая основания полагать, что усиление боли под действием недостатка сна опосредуется опиоидной системой. Многие взаимодействия между этими системами и медиаторами не изображены, что дополнительно подчеркивает сложность нейробиологических механизмов, участвующих в усилении боли при недостатке сна. ГП: голубое пятно; СМЖ: спинномозговая жидкость; ГГН: система гипоталамус-гипофиз-надпочечники; NO: оксид азота; NOS: NO-синтаза; ОВСВ: околосинаптическое серое вещество; ИЛ: интерлейкин; ФНО: фактор некроза опухоли.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В следующем разделе будет обсуждаться клиническое значение двухсторонней связи между сном и болью и лежащими в основе механизмами, включая поведенческие и фармакологические подходы к лечению хронической боли с сопутствующими нарушениями сна, международно признанные подходы к облегчению послеоперационной боли, а также рассмотрение нарушений сна и применения снотворных препаратов при боли (рис. 2). Эта область представляет огромный клинический интерес, что показало крупномасштабное исследование, обнаружившее, что кратковременное облегчение симптомов бессонницы позволяет прогнозировать долговременное улучшение, как сна, так и боли независимо от способа лечения — фармакологического или нефармакологического [113]. Эти данные говорят в пользу гипотезы о том, что улучшение сна может способствовать более эффективному облегче-

нию боли, в частности, потому, что сон представляется более надежным прогностическим показателем боли, чем боль — сна [114].

Способы облегчения хронической боли, сопутствующей недостатку сна

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Нефармакологические способы нормализации сна, такие как гигиена сна (полезные привычки), тренировка осознанности и расслабления, являются эффективными стратегиями повышения качества сна в популяциях с плохим сном. В клинических популяциях, соответствующих диагностическим критериям бессонницы, когнитивно-поведенческая терапия бессонницы (КПТ-БС) считается лечением первой линии [116]. КПТ-БС представляет собой многокомпонентное вмешательство, включающее просвещение в области гигиены сна, ограничение времени, проводимого в постели, контроль раздражителей,

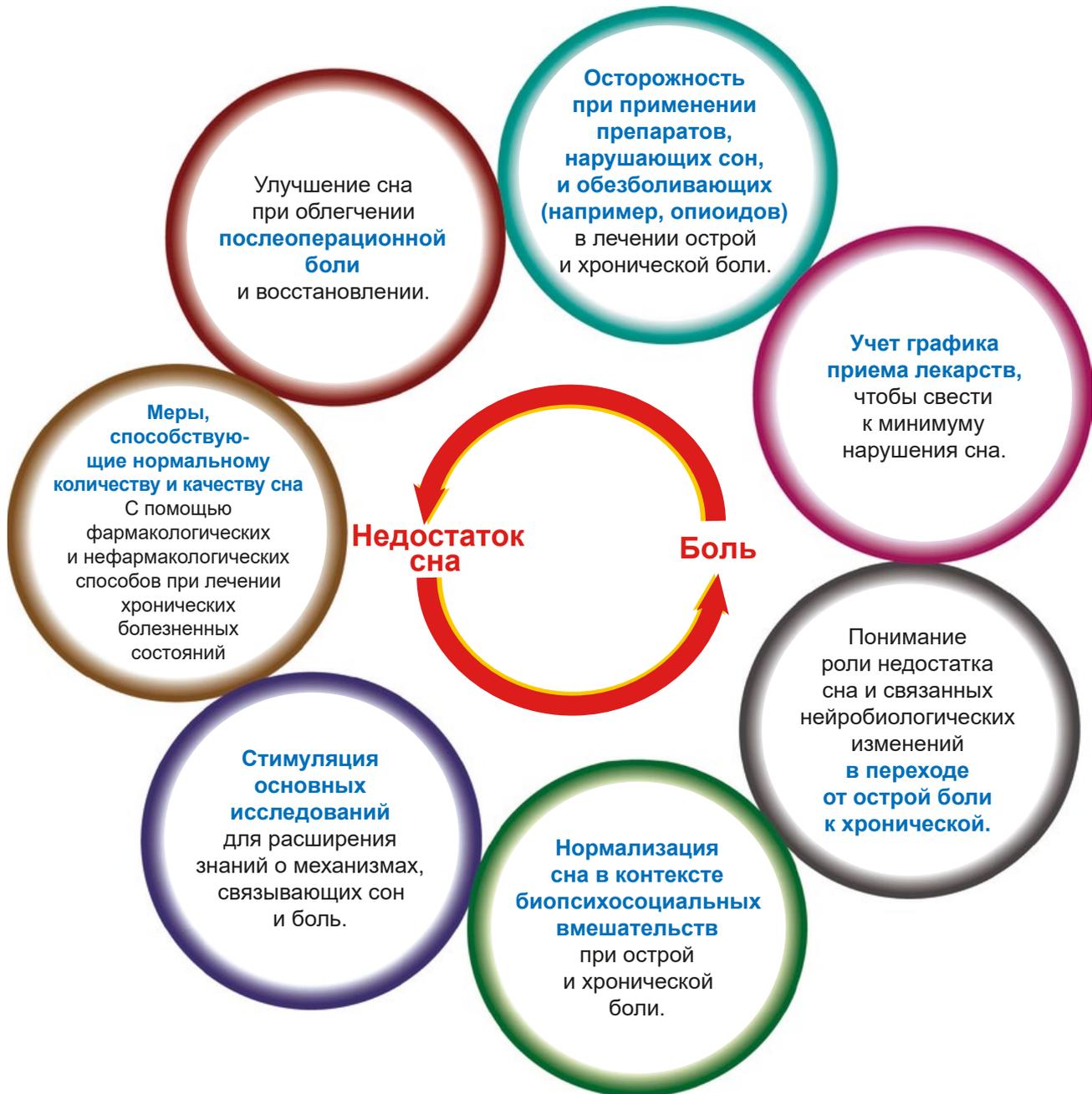


Рис. 2. Клиническое значение и возможности исследований на основании современных знаний взаимоотношения между сном и болью.

воздействие на отрицательные установки, связанные со сном, и инструменты для расслабления; показано, что это эффективный способ в популяциях с хронической болью и бессонницей. Например, у пациентов с сопутствующей бессонницей и остеоартритом КППТ-БС ведет к объективному снижению времени бодрствования ночью, что, в свою очередь, является прогностическим показателем облегчения клинической боли [117]. Обнаружено, что пациентов с сопутствующей бессонницей и фибромиалгией сочетание КППТ-БС и КППТ-Б (Б означает боль) улучшает субъективные показатели сна и снижает интенсивность боли [118].

В последние годы в исследования КППТ-БС начали включать физиологические оценки, что позволяет лучше понять биологические изменения, связанные с КППТ-БС. Обнаружено, что у взрослых, страдающих от бессонницы, КППТ-БС приводит к снижению концентрации С-реактивного белка (СРБ), белка острой фазы, регулируемого ИЛ-6, и это снижение было связано с ремиссией бессонницы [119]. Кроме того, экспрессия ФНО и ИЛ-6 моноцитами была ниже после лечения с помощью КППТ-БС, и количество генов транскриптов, участвующих в воспалении, снижалось [120]. Эти иммунные эффекты дают основания

полагать, что у взрослых, страдающих от бессонницы, КППТ-БС снижает симптомы, как бессонницы, так и воспаления. Недавно также было исследовано влияние КППТ-БС на маркеры иммунной системы в популяциях с бессонницей и сопутствующей хронической болью. У пациентов с болями в колене в результате остеоартрита снижение бессонницы было параллельно улучшению физического функционирования, снижению боли в колене и снижению выработки ИЛ-6 в ответ на экспериментальное болевое раздражение [121]. Эти результаты дают основания полагать, что улучшение сна благоприятно влияет на различные посредники воспаления, что может лежать в основе наблюдаемого облегчения хронической боли после КППТ-БС. Однако необходимы дополнительные исследования для обоснования механистической роли этих и других медиаторов в связи между недостатком сна и болью.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Фармакологические подходы к улучшению сна: фармакологические способы лечения бессонницы включают агонисты рецептора ГАМК_A — небензодиазепиновые снотворные средства (например, золпидем, зопиклон), агонисты рецептора мелатонина (например, рамелтеон), антидепрессанты (например, тазодон, доксепин), антагонисты рецептора орексина (например, суворексант), бензодиазепиновые агонисты рецептора ГАМК_A (например, лоразепам) и антагонист субъединицы $\alpha_2\delta$ рецептора габапентина, такой как габапентин и прегабалин [59]. Несколько исследований изучали влияние фармакотерапии на сон и боль, и пациентов с нарушениями сна и сопутствующей хронической болью, чтобы ответить на вопрос, может ли успешное лечение нарушений сна облегчить симптомы боли [122]. Например, у пациентов с ревматоидным артритом небензодиазепиновый препарат зопиклон улучшал сон, однако этот эффект не сопровождался облегчением боли, тогда как бензодиазепин триазолам улучшал параметры как сна, так и боли. Такие несогласующиеся результаты могут быть связаны с более направленным воздействием небензодиазепиновых селективных агонистов рецепторов ГАМК_A на нервные домены, способствующие сну, по сравнению с более широким воздействием бензодиазепинов на мозг. Показано, что у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава мелатонин улучшает качество сна, снижает оценки боли и сокращает употребление обезболивающих препаратов [124]. На данный момент исследования фармакотерапии для улучшения сна не показали постоянного облегчения сопутствующей хронической боли, что дает основания предполагать потенциально сложные взаимоотношения

между сном и болью при нарушениях, сопровождающихся хронической болью.

В последнее время каннабиноиды все чаще применяются для облегчения хронической боли. Полагают, что каннабиноидная система играет благоприятную модулирующую роль в обезболивании и сне. Недавний систематический обзор более 6000 пациентов с хронической болью показал, что среднее количество пациентов, сообщивших о снижении боли, в группе каннабиноидов было как минимум на 30 % выше, чем в группе плацебо [100]. Недавний обзор влияния каннабиноидов на объективные показатели сна показал непостоянные результаты среди населения в целом, хотя в клинических популяциях данные дают основания полагать, что каннабиноиды могут улучшать сон, снижая боль [125]. Исследования влияния каннабиноидов на сон при болезненных состояниях начались относительно недавно, и для улучшения нашего понимания и клинической значимости необходимы долговременные исследования.

Фармакологические подходы к воспалению: проведено небольшое число исследований воспалительных путей при облегчении хронической боли, в некоторых также оценивалось влияние на сон. Нарушение иммунной регуляции играет патофизиологическую роль при различных состояниях, сопровождающихся хронической болью, и может быть причиной или следствием недостатка сна. Следовательно, иммунотерапия может быть эффективна не только для снижения активности болезни, но и для улучшения сна. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (например, болезнью Крона и язвенным колитом) введение противовоспалительных препаратов-антител к интегрину (ведолизумаба) или к ФНО (инфликсимаб или адалимумаб) улучшало качество сна в течение шести недель после начала терапии, хотя о связи с интенсивностью боли не сообщается [126]. Сходным образом, у пациентов с анкилозирующим спондилитом, хроническим воспалительным заболеванием, поражающим осевой скелет, грудную клетку и вызывающим боли в мышцах и суставах, лечение антителами к ФНО повышало субъективное качество сна, и это улучшение было связано со снижением активности болезни и боли [127]. В нескольких исследованиях сообщается о субъективных и объективных (полисомнография) улучшениях сна в ответ на лечение антителами к ФНО у пациентов с ревматоидным артритом, хроническим прогрессирующим аутоиммунным заболеванием с избыточной выработкой различных цитокинов, в особенности, ФНО. Например, инфузия антитела к ФНО инфликсимаба пациентам с активным заболеванием ускоряла засыпание и повышала эффективность сна, однако эти улучшения сна не были связаны с облегчением боли в суставах.

Таким образом, возможно, что влияние на сон независимо обусловлено подавлением действия ФНО в ЦНС [128]. Лечение пациентов с активным ревматоидным артритом ингибитором рецептора ИЛ-6 (тоцилизумабом) улучшало качество сна по самооценке и снижало сонливость в дневное время. Наблюдаемое улучшение сна можно объяснить снижением активности болезни, что дает дополнительные основания предполагать прямое действие цитокинов на регуляцию сна, независимое от активности болезни [129].

Описанные выше результаты говорят о том, что цитокиновая терапия благоприятно действует на сон при хронических воспалительных заболеваниях, что может быть независимо от ее эффекта в форме снижения активности болезни в определенных условиях и популяциях.

МЕРЫ ПО СНИЖЕНИЮ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ

Послеоперационная боль — значительная проблема здравоохранения, которой по-прежнему уделяют недостаточно внимания [130]. В послеоперационный период возможно сильное нарушение и сокращение сна с подавлением как медленноволнового сна, так и сна с быстрыми движениями глаз [131]. На количество и качество сна после операции влияет множество факторов, включая факторы, связанные с больницей (например, шум, свет), нарушения сна в результате проверок младшим медицинским персоналом и других медицинских вмешательств, степень повреждения тканей, эффективность обезболивающих средств и активация реакции на хирургический стресс, а также боль [132].

Пациентам, испытывающим послеоперационную боль, часто дают обезболивающие препараты. Опиоиды, хотя являются потенциально эффективной формой кратковременного обезболивания, связаны со значительным риском зависимости и смертности [133]. Кроме того, опиоиды оказывают различное физиологическое действие, включая как значительный седативный эффект [134], так и нарушение сна [135, 136]. Это дает основания предполагать противоположное действие опиоидов, облегчающих боль, но также нарушающих сон. Кроме того, опиоиды потенциально способны усиливать боль, индуцируя гиперчувствительность к боли или гипералгезию, при введении определенных опиоидов короткого или промежуточного действия в высоких дозах или длительное время [137]. Также обнаружено, что опиоиды могут специфически усиливать послеоперационные нарушения сна [131], тем самым потенциально способствуя усилению послеоперационной боли, наблюдаемому после лечения опиоидами [138]. При кратковременном лечении НПВП (например, аспирином, ибупрофеном) описан легкий

эффект нарушения сна. Учитывая благоприятное действие при острой боли [138], снижение влияния боли на сон перевешивает потенциально легкие нарушения сна под действием НПВП.

Сообщается, что *габапентиноиды* (*габапентин, прегабалин*) повышают эффективность лечения послеоперационной боли, о чем свидетельствует снижение потребности в опиоидах и оценок боли [138], а также показали свою способность облегчать симптомы бессонницы у пациентов с фибромиалгией и тревожными расстройствами [59]. В клиническом исследовании по оценке влияния применения прегабалина во время операции на сон и боль у пациентов после внутричерепных операций обнаружено улучшение качества сна до операции и оценок боли после операции, а также снижение потребности в обезболивающих препаратах по сравнению с плацебо [139]. Однако зависимость между изменениями качества сна и боли не изучалась (т. е., предшествует ли улучшение сна снижению потребности в обезболивающих средствах или наоборот). Следует отметить, что габапентин и прегабалин связаны со значительными побочными явлениями, включая седацию и головокружение [140], что необходимо учитывать при сопоставлении клинической пользы и риска во время лечения острой послеоперационной боли.

В нескольких исследованиях изучалось влияние мелатонина на сон в послеоперационный период, и в большинстве из них сообщается о благоприятном действии на сон [141]. Например, у пациентов с раком молочной железы введение мелатонина до и после операции повышало эффективность сна по результатам объективного измерения путем актиграфии; однако субъективная оценка послеоперационной боли не различалась между мелатонином и плацебо [142]. Учитывая благоприятный профиль побочных явлений мелатонина и его свойства, способствующие сну и обезболиванию, описанные во многих исследованиях, необходимы тщательные и хорошо спланированные с методологической точки зрения исследования для лучшего понимания роли мелатонина во взаимоотношениях между сном и послеоперационной болью.

Также показано, что предоперационные нарушения сна в ночь до операции усиливают послеоперационную боль. У пациентов с раком молочной железы меньшая эффективность ночного сна перед операцией была связана с жалобами на более интенсивную боль после операции, и эта связь не зависела от таких факторов, как применение обезболивающих во время операции, психосоциальный дискомфорт или депрессия [143]. У животных отсутствие сна ночью перед операцией приводило к заметному повышению механической гиперчувствительности после

операции и более длительному послеоперационному восстановлению [38]. Таким образом, сон хорошего качества и в достаточном количестве ночью перед операцией можно считать целью при облегчении послеоперационной боли.

Подводя итог, фармакологические и нефармакологические меры до и после операции, направленные на улучшение сна и облегчение боли, вероятно, позволяют улучшить сон, снизить послеоперационную боль и ускорить процессы восстановления с различным влиянием на зависимость между болью и сном. Однако существуют риски, что некоторые препараты (например, опиоиды) усиливают седацию в дневное время, а также нарушают ночной сон. В виду сложного влияния степени повреждения тканей и психосоциальных факторов в период операции на боль и сон, необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять сложную биологическую природу сочетания ноцицептивных, нейропатических и воспалительных процессов и психосоциальных факторов, влияющих на послеоперационную боль, и связь с нарушениями сна.

ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ СОН, И ОБЛЕГЧЕНИЕ БОЛИ

Ряд препаратов для лечения различных заболеваний нарушают сон, тем самым потенциально усиливая боль у пациентов с острой и хронической болью. Эффекты в виде нарушения или изменения сна наблюдались не только с некоторыми обезболивающими средствами (в частности, опиоидами; см. выше), а также и с другими классами препаратов, включая психотропные препараты (например, бета-блокаторы) и кортикостероиды (рассматриваются в [144]). Как упоминалось ранее, несмотря на временную пользу для облегчения боли, длительное и кратковременное применение опиоидов обычно нарушает сон, на что указывает сокращение медленноволнового сна, подавление сна с быстрыми движениями глаз и более частые пробуждения и возбуждение во время сна [144]. В дополнение к известным рискам развития зависимости и злоупотребления, длительное применение опиоидов повышает как седацию в дневное время, так и частоту нарушений дыхания, особенно центральное апноэ во сне.

Антидепрессанты, применяющиеся для лечения состояний с хронической болью, могут оказывать различное действие на сон в зависимости от класса и дозы препарата. Например, трициклические антидепрессанты в низкой дозе (такие как amitриптилин, доксепин) способствуют сну, в том числе усиливают медленноволновой сон и непрерывность сна, тогда как активирующие трициклические антидепрессанты (например, имипрамин) способствуют нарушению

сна [145]. Миртазапин, препарат с антигистаминным, α_2 -блокирующим и антисеротонинергическим действием, эффективен для лечения депрессии и бессонницы, хотя в разных дозах [146], показал свою эффективность как для нормализации сна, так и для облегчения боли у пациентов с фибромиалгией [147]. Описанные побочные явления бета-адреноблокаторов (таких, как пропранолол, атенолол) включают бессонницу. Эти препараты также подавляют выработку мелатонина, тем самым препятствуя способности мелатонина усиливать сон и регулировать суточные ритмы, что может лежать в основе нарушения сна под действием бета-блокаторов [148].

Кортикостероиды (например, кортизон, преднизон) используются в качестве иммуносупрессора при различных заболеваниях, включая определенные воспалительные и аутоиммунные и некоторые типы онкологических заболеваний. Усиленная секреция эндогенного кортизола и/или нарушение регуляции суточного ритма кортизола часто описываются при бессоннице и, возможно, ответственны за симптомы бессонницы [149]. На основании единовременных исследований, примерно 50 % пациентов, получающих системные кортикостероиды, жалуются на нарушения сна [150, 151]. В настоящее время нет исследований с объективными измерениями изменений сна в ответ на терапию кортикостероидами у пациентов, или зависимости этих изменений от дозы и длительности применения.

Подводя итог, для пациентов с хроническими болями и несколькими сопутствующими заболеваниями следует рассматривать корректировку дозы и фармакологическое лечение по определенному графику, чтобы свести к минимуму связанные нарушения сна, тем самым предотвратив или снизив последствия нарушений сна в виде усиления боли.

ВЫВОДЫ И НАПРАВЛЕНИЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Недостаток сна влияет на различные системы, которые, как известно, влияют на обработку ноцицептивной информации, включая опиоидную, моноаминергическую, орексинергическую, иммунную, мелатониновую и эндоканнабиноидную системы; систему ГН; и сигнализацию посредством аденозина и NO, помимо прочего. На основании наших современных знаний, недостаток сна, по-видимому, обладает дезактивирующим эффектом на несколько систем / медиаторов с преимущественно обезболивающими свойствами, включая опиоидную систему, орексинергическую систему, мелатониновую систему и дофаминовую сигнализацию, при этом активируя системы / медиаторы с преимущественно гипералгезивными свойствами, включая NO и адено-

Комментарий главного редактора

Российским врачам и пациентам давно и хорошо известен препарат с торговым названием Валокордин®. Это капли для приема внутрь, содержащие фенобарбитал и этилбромизовалерианат в равных дозах — 18,4 мг/мл. Прием Валокордина в дозе 15–20 капель 3 раза в сутки рекомендован для купирования стресса, так как входящие в его состав действующие вещества способствуют снятию чрезмерного нервного напряжения и уменьшают выраженность вегетативной дисфункции, помогая преодолеть приступы паники, тревоги и страха.

На фоне стресса часто развивается острая адаптационная первичная инсомния. Распространенность транзиторной кратко-

срочной бессоницы в популяции составляет 30–50 %. Нарушения сна снижают качество жизни и достоверно сокращают ее продолжительность. Клинический алгоритм лечения инсомнии включает когнитивно-поведенческую терапию и краткосрочную фармакотерапевтическую коррекцию.

Монокомпонентный препарат Валокордин®-Доксиламин содержит действующее вещество доксиламин сукцинат в дозе 25 мг/мл, которое является представителем группы антагонистов центральных H1-гистаминовых рецепторов. Известно, что гистаминаргическая система поддерживает состояние бодрствования, а ее блокада усиливает сомногенное влияние. Доксиламин включен в международные

и российские рекомендации по диагностике и лечению инсомнии любой этиологии, являясь препаратом выбора на старте терапии. Препарат сокращает время засыпания, не нарушает структуру сна, увеличивает его продолжительность, повышает качество и не вызывает синдрома отмены. Немецкий препарат Валокордин®-Доксиламин в форме капель для приема внутрь с удобной запатентованной капельницей обеспечивает возможность выбора индивидуальной дозы для качественного ночного сна и утренней бодрости без сонливости. Это, в свою очередь, увеличивает комплаенс. Рекомендация разовая доза для пациентов старше 18 лет — 22 капли за 30 минут до сна.

зиновую сигнализацию, а также посредники воспаления иммунной системы.

В рамках очень сложных и взаимозависимых взаимодействий между этими организованными нейробиологическими системами могут существовать потенциальные модулирующие пути, посредством которых короткий и нарушенный сон способствует усилению боли. Современные знания о взаимодействии между сном и болью, по-видимому, играют роль в усилении боли при различных острых и хронических клинических состояниях. Как описано выше, для оптимального лечения хронической боли и сопутствующей бессоницы необходимо понимать клиническое значение поведенческих и фармакологических подходов. Интервенционные подходы к облегчению острой послеоперационной боли основываются высвобождением посредников воспаления, ноцицепцией, психологическими и внешними стрессовыми факторами, кроме того, искажения вносит применение обезболивающих средств, нарушающих сон, таким образом, требуется мультимодальное лечение. При хронической боли КПТ-БС наиболее эффективна для воздействия на нарушения сна. Включение физиологических параметров (например, медиаторов иммунной системы) в интервенционные исследования улучшит наше понимание механизмов, по которым методы лечения влияют на сон и боль. Прояснение этих механизмов играет решающую роль для разработки более четких терапевтических стратегий для улучшения как сна, так и контроля боли, в будущих исследованиях.

Литература

1. Afolalu EF, Ramlee F, Tang NKY. Effects of sleep changes on pain-related health outcomes in the general population: a systematic review of longitudinal studies with exploratory meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;39:82–97.
2. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain.* 2013;14:1539–52.
3. Woolf CJ. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.* 2004;140:441–51.
4. Ferdousi M, Finn DP. Stress-induced modulation of pain: role of the endogenous opioid system. *Opioid Syst Interface Brain's Cogn Motiv Syst.* 2018;239:121–77.
5. Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacol Rev.* 2011;63:772–810.
6. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu YJ, Kilbourn MR, Jewett DM, et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science.* 2001;293:311–5.
7. Martikainen IK, Pecina M, Love TM, Nuechterlein EB, Cummiford CM, Green CR, et al. Alterations in endogenous opioid functional measures in chronic back pain. *J Neurosci.* 2013;33:14729–37.
8. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2011;13.
9. Hicks RA, Moore JD, Findley P, Hirshfield C, Humphrey V. REM-sleep deprivation and pain thresholds in rats. *Percept Mot Skills.* 1978;47:848–50.
10. Ukpanmwan OE, Rupprecht J, Dzoljic MR. REM-sleep deprivation decreases the antinociceptive property of enkephalinase-inhibition, morphine and cold-water swim. *Gen Pharm.* 1984;15:255–8.
11. Nascimento DC, Andersen ML, Hipolide DC, Nobrega JN, Tufik S. Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain mu-opioid receptors. *Behav Brain Res.* 2007;178:216–20.
12. Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep.* 2007;30:494–505.
13. Haack M, Scott-Sutherland J, Santangelo G, Simpson NS, Sethna N, Mullington JM. Pain sensitivity and modulation in primary insomnia. *Eur J Pain.* 2012;16:522–33.
14. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol.* 2002;66:355–474. 15. Steen KH, Steen AE, Reeh PW. A dominant role of acid pH in inflammatory excitation and sensitization of nociceptors in rat skin, in-vitro. *J Neurosci.* 1995;15:3982–9.
16. Viguiet F, Michot B, Hamon M, Bourgoin S. Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms - Implications of 5-HT7 and other 5-HT receptor types. *Eur J Pharm.* 2013;716:8–16.
17. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev.* 2011;15:269–81.
18. Zant JC, Leenaars CHC, Kostin A, van Someren EJW, Porkka-Heiskanen T. Increases in extracellular serotonin and dopamine metabolite levels in the basal forebrain during sleep deprivation. *Brain Res.* 2011;1399:40–8.
19. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress reactivity. *Sleep Med Rev.* 2008;12:197–210.
20. Davies SK, Ang JE, Revell VL, Holmes B, Mann A, Robertson FP, et al. Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:10761–6.

21. Berridge CW, Schmeichel BE, Espana RA. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev.* 2012;16:187–97.
22. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1981;1:876–86.
23. Basheer R, Magner M, Mccarley RW, Shiromani PJ. REM sleep deprivation increases the levels of tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA in the locus coeruleus. *Mol Brain Res.* 1998;57:235–40.
24. Everson CA, Bergmann BM, Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep.* 1989;12:13–21.
25. Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1979.
26. Clauw DJ. Fibromyalgia a clinical review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311:1547–55.
27. Marks DM, Shah MJ, Patkar AA, Masand PK, Park GY, Pae CU. Serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: premise and promise. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7:331–6.
28. Koh K, Hamada A, Hamada Y, Yanase M, Sakaki M, Someya K, et al. Possible involvement of activated locus coeruleus-noradrenergic neurons in pain-related sleep disorders. *Neurosci Lett.* 2015;589:200–6.
29. Finan PH, Smith MT. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: dopamine as a putative mechanism. *Sleep Med Rev.* 2013;17:173–83.
30. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, Mccarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2012;92:1087–187.
31. Alexandre C, Latremoliere A, Ferreira A, Miracca G, Yamamoto M, Scammell TE, et al. Decreased alertness due to sleep loss increases pain sensitivity in mice. *Nat Med.* 2017;23:768–74.
32. Sardi NF, Tobaldini G, Morais RN, Fischer L. Nucleus accumbens mediates the pronociceptive effect of sleep deprivation: the role of adenosine A (2A) and dopamine D-2 receptors. *Pain.* 2018;159:75–84.
33. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Varani K. Pharmacology of adenosine receptors: the state of the art. *Physiol Rev.* 2018;98:1591–625.
34. Antonioli L, Csoka B, Fornai M, Colucci R, Kokai E, Blandizzi C, et al. Adenosine and inflammation: what's new on the horizon? *Drug Discov Today.* 2014;19:1051–68.
35. Porkka-Heiskanen T, Kalinchuk AV. Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2011;15:123–35.
36. McKenna JT, Tartar JL, Ward CP, Thakkar MM, Cordeira JW, Mccarley RW, et al. Sleep fragmentation elevates behavioral, electrographic and neurochemical measures of sleepiness. *Neuroscience.* 2007;146:1462–73.
37. Sawynok J. Adenosine receptor targets for pain. *Neuroscience.* 2016;338:1–18.
38. Hambrecht-Wiedbusch VS, Gabel M, Liu LJ, Imperial JP, Colmenero AV, Vanini G. Preemptive caffeine administration blocks the increase in postoperative pain caused by previous sleep loss in the rat: a potential role for preoptic adenosine A (2A) receptors in sleep-pain interactions. *Sleep.* 2017;40:zsx116.
39. Guan Y, Yaster M, Raja SN, Tao YX. Genetic knockout and pharmacologic inhibition of neuronal nitric oxide synthase attenuate nerve injury-induced mechanical hypersensitivity in mice. *Mol Pain.* 2007;3:29.
40. Harrison C, Epton S, Bojanic S, Green AL, FitzGerald JJ. The efficacy and safety of dorsal root ganglion stimulation as a treatment for neuropathic pain: A Lit Rev Neuromodulation. 2018;21:225–33.
41. Kalinchuk AV, Lu Y, Stenberg D, Rosenberg PA, Porkka-Heiskanen T. Nitric oxide production in the basal forebrain is required for recovery sleep. *J Neurochem.* 2006a;99:483–98.
42. Kalinchuk AV, Stenberg D, Rosenberg PA, Porkka-Heiskanen T. Inducible and neuronal nitric oxide synthases (NOS) have complementary roles in recovery sleep induction. *Eur J Neurosci.* 2006b;24:1443–56.
43. Kalinchuk AV, Mccarley RW, Porkka-Heiskanen T, Basheer R. Sleep deprivation triggers inducible nitric oxide-dependent nitric oxide production in wake-active basal forebrain neurons. *J Neurosci.* 2010;30:13254–64.
44. Kalinchuk AV, Mccarley RW, Porkka-Heiskanen T, Basheer R. The time course of adenosine, nitric oxide (NO) and inducible NO synthase changes in the brain with sleep loss and their role in the non-rapid eye movement sleep homeostatic cascade. *J Neurochem.* 2011;116:260–72.
45. Damasceno F, Skinner GO, Araujo PC, Ferraz MMD, Tenorio F, de Almeida OMM. Nitric oxide modulates the hyperalgesic response to mechanical noxious stimuli in sleep-deprived rats. *Bmc Neurosci.* 2013;14:92.
46. Wei H, Hao B, Huang JL, Ma AN, Li XY, Wang YX, et al. Intrathecal administration of a gap junction decoupler, an inhibitor of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1, or a GABA (A) receptor agonist attenuates mechanical pain hypersensitivity induced by REM sleep deprivation in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;97:377–83.
47. Wei H, Ma A, Wang YX, Pertovaara A. Role of spinal 5-HT receptors in cutaneous hypersensitivity induced by REM sleep deprivation. *Pharm Res.* 2008;27:469–75.
48. Wei H, Zhao WJ, Wang YX, Pertovaara A. Pain-related behavior following REM sleep deprivation in the rat: Influence of peripheral nerve injury, spinal glutamatergic receptors and nitric oxide. *Brain Res.* 2007;1148:105–12.
49. Tomim DH, Pontarolla FM, Bertolini JF, Arase M, Tobaldini G, Lima MMS, et al. The pronociceptive effect of paradoxical sleep deprivation in rats: evidence for a role of descending pain modulation mechanisms. *Mol Neurobiol.* 2016;53:1706–17.
50. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996–10015.
51. Date Y, Mondal MS, Matsukura S, Nakazato M. Distribution of orexin-A and orexin-B (hypocretins) in the rat spinal cord. *Neurosci Lett.* 2000;288:87–90.
52. Mahoney CE, Cogswell A, Koranik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20:83–93.
53. de Lecea L, Huerta R. Hypocretin (orexin) regulation of sleep-to-wake transitions. *Front Pharmacol.* 2014;5:16.
54. Adamantidis AR, Zhang F, Aravanis AM, Deisseroth K, de Lecea L. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature.* 2007;450:420–4.
55. Sasaki K, Suzuki M, Mieda M, Tsujino N, Roth B, Sakurai T. Pharmacogenetic modulation of orexin neurons alters sleep/wakefulness states in mice. *Plos One.* 2011;6: e20360.
56. Mehta R, Khanday MA, Mallick BN. REM sleep loss associated changes in orexin-A levels in discrete brain areas in rats. *Neurosci Lett.* 2015;590:62–7.
57. Olsson M, Arlig J, Hedner J, Blennow K, Zetterberg H. Sleep deprivation and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. *Sleep.* 2018;41: zsy025.
58. McAlpine CS, Kiss MG, Rattik S, He S, Vassalli A, Valet C, et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis. *Nature.* 2019;566:383–7.
59. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70:197–245.
60. Ho YC, Lee HJ, Tung LW, Liao YY, Fu SY, Teng SF, et al. Activation of orexin 1 receptors in the periaqueductal gray of male rats leads to antinociception via retrograde endocannabinoid (2-arachidonoylglycerol) — induced disinhibition. *J Neurosci.* 2011;31:14600–10.
61. Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review of the role of orexin system in pain modulation. *Biomed Pharm.* 2017;90:187–93.
62. Toyama S, Shimoyama N, Shimoyama M. The analgesic effect of orexin-A in a murine model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Neuropeptides.* 2017;61:95–100.
63. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Chiba T. Analgesic effect of intrathecally administered orexin-A in the rat formalin test in the rat hot plate test. *Br J Pharm.* 2002;137:170–6.
64. Cheng JK, Chou RCC, Hwang LL, Chiou LC. Antialloodynic effects of intrathecal orexins in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307:1065–71.
65. Hartmann FJ, Bernard-Valnet R, Querault C, Mrdjen D, Weber LM, Galli E, et al. High-dimensional single-cell analysis reveals the immune signature of narcolepsy. *J Exp Med.* 2016;213:2621–33.
66. Gauriau C, Bernard JF. A comparative reappraisal of projections from the superficial laminae of the dorsal horn in the rat: the forebrain. *J Comp Neurol.* 2004;468:24–56.
67. Asano H, Arima Y, Yokota S, Fujitani M. New nociceptive circuits to the hypothalamic perifornical area from the spinal cord and spinal trigeminal nucleus via the parabrachial nucleus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;512:705–11.
68. Campos CA, Bowen AJ, Roman CW, Palmiter RD. Encoding of danger by parabrachial GCRP neurons. *Nature.* 2018;555:617–22.
69. Kaur S, Wang JL, Ferrari L, Thankachan S, Kroeger D, Venner A, et al. A genetically defined circuit for arousal from sleep during hypercapnia. *Neuron.* 2017;96:1153–67.
70. Gilron I, Dickenson AH. Emerging drugs for neuropathic pain. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;19:329–41.
71. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinology.* 2009;5:374–81.
72. Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain. *Trends Immunol.* 2018;39:240–55.
73. Woda A, Picard P, Duthheil F. Dysfunctional stress responses in chronic pain. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;71:127–35.
74. Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *Int J Endocrinol.* 2010:759234.
75. Minkel J, Moreta M, Muto J, Htaik O, Jones C, Basner M, et al. Sleep deprivation potentiates HPA axis stress reactivity in healthy adults. *Health Psychol.* 2014;33:1430–4.
76. Simpson NS, DiIombi M, Scott-Sutherland J, Yang H, Bhatt V, Gautam S, et al. Repeating patterns of sleep restriction and recovery: do we get used to it? *Brain Behav Immun.* 2016;58:142–51.
77. Devine JK, Bertisch SM, Yang H, Scott-Sutherland J, Wilkons A, Molina V, et al. Glucocorticoid and inflammatory reactivity to a repeated physiological stressor in insomnia disorder. *Neurobiol Sleep Circ Rhythms.* 2019;6:77–89.
78. Goodin BR, Smith MT, Quinn NB, King CD, McGuire L. Poor sleep quality and exaggerated salivary cortisol reactivity to the cold pressor task predict greater acute pain severity in a non-clinical sample. *Biol Psychol.* 2012;91:36–41.
79. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev.* 2019;99:1325–80.
80. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat-New Biol.* 1971;231:232–5.
81. Yoshida H, Kubota T, Krueger JM. A cyclooxygenase-2 inhibitor attenuates spontaneous and TNF α -induced non-rapid eye movement sleep in rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285: R99–109.
82. Horne JA, Percival JE, Traynor JR. Aspirin and human sleep. *Electro Clin Neurophysiol.* 1980;49:409–13.
83. Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP Jr. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav.* 1994;55:1063–6.
84. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J.* 2017;31:1273–88.
85. Davis CJ, Lee HY, Kim J, Avani SM, Peng HL, Banfield E, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart.* 2017;4: e000550.
86. Ram A, Pandey HP, Matsumura H, Kasahara-Orita K, Nakajima T, Takahata R, et al. CSF levels of prostaglandins, especially the level of prostaglandin D2, are correlated with increasing propensity towards sleep in rats. *Brain Res.* 1997;751:81–9.
87. Haack M, Lee E, Cohen D, Mullington JM. Activation of the prostaglandin system in response to sleep loss in healthy humans: potential mediator of increased spontaneous pain. *Pain.* 2009;145:136–41.
88. Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M, Shahveranov A, et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflamm.* 2016;13:141.
89. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep.* 2007;30:1145–52.

90. Rea MS, Figueiru MG. A working threshold for acute nocturnal melatonin suppression from «white» light sources used in architectural applications. *J Carcinog Mutagen*. 2013;4:1000150.
91. Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:1232–7.
92. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin-A pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol*. 2011;93:350–84.
93. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, Gonzalez-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res*. 2013;54:1–14.
94. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Pain control by melatonin: physiological and pharmacological effects. *Exp Ther Med*. 2016;12:1963–8.
95. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2017;34:10–22.
96. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lazaro MA, Roseff MG, Brusco LI, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol*. 2000;19:9–13.
97. Mozaffari S, Rahimi R, Abdollahi M. Implications of melatonin therapy in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2010;16:3646–55.
98. de Zanutte SA, Vercelino R, Laste G, Rozisky JR, Schwertner A, Machado CB, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *Bmc Pharmacol Toxicol*. 2014;15: Article Number 40.
99. Huang CT, Chiang RPY, Chen CL, Tsai YI. Sleep deprivation aggravates median nerve injury-induced neuropathic pain and enhances microglial activation by suppressing melatonin secretion. *Sleep*. 2014;37:1513–23.
100. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *Jama-J Am Med Assoc*. 2015;313:2456–73.
101. Donvito G, Nass SR, Wilkerson JL, Curry ZA, Schurman LD, Kinsey SG, et al. The Endogenous cannabinoid system: a budding source of targets for treating inflammatory and neuropathic pain. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:52–79.
102. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, Ware MA, Betz-Stablein BD, Murnion B, et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42:1752–65.
103. Hillard CJ. Circulating endocannabinoids: from whence do they come and where are they going? *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:155–72.
104. Cedernaes J, Fanelli F, Fazzini A, Pagotto U, Brown JE, Vogel H, et al. Sleep restriction alters plasma endocannabinoids concentrations before but not after exercise in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;74:258–68.
105. Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhrl KL, Doncheck E, de Wit H, et al. Sleep restriction enhances the daily rhythm of circulating levels of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Sleep*. 2016;39:653–64.
106. Linares IMP, Guimaraes FS, Eckeli A, Crippa ACS, Zuardi AW, Souza JDS, et al. No acute effects of cannabidiol on the sleep-wake cycle of healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Front Pharmacol*. 2018;9: Article No. 315.
107. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:23.
108. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10:293–301.
109. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu CX, Mehina E, et al. An enriched enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012;153:2073–82.
110. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain*. 2014;18:999–1012.
111. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:1125–32.
112. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006;45:50–2.
113. Vitiello MV, McCurry SM, Shortreed SM, Baker LD, Rybarczyk BD, Keefe FJ, et al. Short-term improvement in insomnia symptoms predicts long-term improvements in sleep, pain, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis and insomnia. *Pain*. 2014;155:1547–54.
114. Tang NKY, Goodchild CE, Sanborn AN, Howard J, Salkovskis PM. Deciphering the temporal link between pain and sleep in a heterogeneous chronic pain patient sample: a multilevel daily process study. *Sleep*. 2012;35:675–87.
115. Murawski B, Wade L, Plotnikoff RC, Lubans DR, Duncan MJ. A systematic review and meta-analysis of cognitive and behavioral interventions to improve sleep health in adults without sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2018;40:160–9.
116. van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;38:3–16.
117. Smith MT, Finan PH, Buenaver LF, Robinson M, Haque U, Quain A, et al. Cognitive behavior therapy for insomnia in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, active placebo controlled clinical trial. *Arthritis Rheuma*. 2015;67:1221–33.
118. Lami MJ, Martinez MP, Miro E, Sanchez AI, Prados G, Galiz R, et al. Efficacy of combined cognitive-behavioral therapy for insomnia and pain in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Cogn Ther Res*. 2018;42:63–79.
119. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, Breen EC, Witarama T, et al. Cognitive behavioral therapy vs. tai chi for late life insomnia and inflammatory risk: a randomized controlled comparative efficacy trial. *Sleep*. 2014;37:1543–361.
120. Irwin MR, Olmstead R, Breen EC, Witarama T, Carrillo C, Sadeghi N, et al. Cognitive behavioral therapy and tai chi reverse cellular and genomic markers of inflammation in late-life insomnia: a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2015;78:721–9.
121. Heffner KL, France CR, Ashrafoun L, Quinones M, Walsh P, Maloney MD, et al. Clinical pain-related outcomes and inflammatory cytokine response to pain following insomnia improvement in adults with knee osteoarthritis. *Clin J Pain*. 2018;34:1133–40.
122. Almozino G, Haviv Y, Sharav Y, Benoliel R. An update of management of insomnia in patients with chronic orofacial pain. *Oral Dis*. 2017;23:1043–51.
123. Roehrs TA. Does effective management of sleep disorders improve pain symptoms? *Drugs*. 2009;69:5–11.
124. Vidor LP, Torres ILS, de Souza ICC, Fregni F, Caumo W. Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular disorders: A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study. *J Pain Symptom Manag*. 2013;46:422–32.
125. Gates PJ, Albertella L, Copeland J. The effects of cannabinoid administration on sleep: a systematic review of human studies. *Sleep Med Rev*. 2014;18:477–87.
126. Stevens BW, Borren NZ, Velonias G, Conway G, Cleland T, Andrews E, et al. Vedolizumab therapy is associated with an improvement in sleep quality and mood in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*. 2017;62:197–206.
127. Karatas G, Bal A, Yucege M, Firat H, Gurcay E, Ardic S, et al. Evaluation of sleep quality in patients with ankylosing spondylitis and efficacy of anti-TNF- therapy on sleep problems: A polysomnographic study. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:1263–9.
128. Zamarron C, Maceiras F, Mera A, Gomez-Reino JJ. Effect of the first infliximab infusion on sleep and alertness in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:88–90.
129. Fragiadaki K, Tektonidou MG, Konsta M, Chrousos GP, Sfrikakis PP. Sleep disturbances and interleukin 6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheuma*. 2012;39:60–2.
130. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377:2215–25.
131. Chouchou F, Khoury S, Chauny JM, Denis R, Lavigne GJ. Postoperative sleep disruptions: a potential catalyst of acute pain? *Sleep Med Rev*. 2014;18:273–82.
132. Wesselius HM, van den Ende ES, Almsa J, ter Maaten JC, Schuit SCE, Stassen PM, et al. Quality and quantity of sleep and factors associated with sleep disturbance in hospitalized patients. *Jama Intern Med*. 2018;178:1201–8.
133. Rudd RA, Aleshire N, Zibbell JE, Gladden RM. Increases in drug and opioid overdose deaths — United States, 2000–2014. *Mmwr-Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;64:1378–82.
134. Benjamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008;11: S105–20.
135. Shaw IR, Lavigne G, Mayer P, Choiniere M. Acute intravenous administration of morphine perturbs sleep architecture in healthy pain-free young adults: a preliminary study. *Sleep*. 2005;28:677–82.
136. Cao M, Javaheeri S. Effects of chronic opioid use on sleep and wake. *Sleep Med Clin*. 2018;13:271–81.
137. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112:991–1004.
138. Richebe P, Capdevila X, Rivat C. Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations. *Anesthesiology*. 2018;129:590–607.
139. Shimony N, Amit U, Minz B, Grossman R, Dany MA, Gonen L, et al. Perioperative pregabalin for reducing pain, analgesic consumption, and anxiety and enhancing sleep quality in elective neurosurgical patients: a prospective, randomized, double-blind, and controlled clinical study. *J Neurosurg*. 2016;125:1513–22.
140. Fabritius ML, Strom C, Koyuncu S, Jaeger P, Petersen PL, Geisler A, et al. Benefit and harm of pregabalin in acute pain treatment: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Br J Anaesth*. 2017;119:775–91.
141. Andersen LPH, Werner MU, Rosenberg J, Gogenur I. A systematic review of perioperative melatonin. *Anaesthesia*. 2014;69:1163–71.
142. Madsen MT, Hansen MV, Andersen LT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S, et al. Effect of melatonin on sleep in the perioperative period after breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:225–33.
143. Wright CE, Bobbjerg DH, Montgomery GH, Weltz C, Goldfarb A, Pace B, et al. Disrupted sleep the night before breast surgery is associated with increased postoperative pain. *J Pain Symptom Manag*. 2009;37:352–62.
144. Van Gastel A. Drug-induced insomnia and excessive sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2018;13:147–59.
145. Wichniak A, Wierzbicka A, Walecka M, Jernajczyk W. Effects of antidepressants on sleep. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:63.
146. Alam A, Voronovich Z, Carley JA. A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15: PCC. 13r01525.
147. Ottman AA, Warner CB, Brown JN. The role of mirtazapine in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2018;38:2217–24.
148. Schweitzer PK, Randazzo AC. Drugs that disturb sleep and wakefulness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, (editors) Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 480–98.
149. Vargas I, Vgontzas AN, Abelson JL, Faghih RT, Morales KH, Perlis ML. Altered ultradian cortisol rhythmicity as a potential neurobiologic substrate for chronic insomnia. *Sleep Med Rev*. 2018;41:234–43.
150. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum-Arthritis Care Res*. 2006;55:420–6.
151. Morin C, Fardet L. Systemic glucocorticoid therapy: risk factors for reported adverse events and beliefs about the drug. A cross-sectional online survey of 820 patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34:2119–26.

Клиническая эффективность и безопасность хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении остеоартрита коленного сустава: систематический обзор и метаанализ

Реферативный перевод

Zhiyao Wang¹, Rongtian Wang², Hui Yao¹, Jianying Yang¹, Yuefeng Chen³, Yuqi Zhu¹ и Chao Lu⁴

¹ Отделение ортопедии, офтальмологическая больница, Китайская академия китайских медицинских наук, Пекин, Китай.

² Отделение малоинвазивной суставной хирургии, третья клиническая больница при Пекинском университете китайской медицины, Китай.

³ Цзиньшаньское отделение, третья клиническая больница Пекинского университета китайской медицины, Китай.

⁴ Отделение суставной хирургии, Госпиталь Сиань Хун Хуи, медицинский центр Сианьского транспортного университета, госпиталь Красного Креста, Китай

Источник: Computational and Mathematical Methods in Medicine, Volume 2022, Article ID 5285244, <https://doi.org/10.1155/2022/5285244>

1. ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит коленного сустава (ОАК) — это хроническое заболевание сустава с дегенеративными патологическими изменениями. Изменения, видимые при визуальной диагностике, включают повреждение хряща, чрезмерный остеогенез, выпот в суставе и др. Клинические симптомы включают боль, локальную припухлость, снижение активности, ограничение подвижности и др. [1]. Заболевание возникает в коленном суставе и поражает суставной хрящ. В связи с особой природой и строением суставного хряща его способность к самовосстановлению снижена, и он плохо восстанавливается после повреждения, то есть повреждения суставного хряща по существу необратимы. Распространенность ОАК в Китае низкая [2]. Распространенность ОАК зависит от ряда факторов, в первую очередь, возраста; за ним следует ожирение и тяжелые физические

нагрузки, оба из которых повышают нагрузку на коленный сустав [3]. Кроме того, полагают, что существует связь с расой, генетикой и питанием [4]. Современные медицинские исследователи полагают, что повреждение и разрушение суставного хряща является вероятным ключевым фактором патогенеза ОАК [5, 6]. Суставной хрящ не имеет нервов или кровеносных сосудов, поэтому всасывание питательных веществ и выведение отходов метаболизма происходит через синовиальную жидкость, поэтому способность к регенерации низкая [7, 8].

Наиболее важным при лечении ОАК является облегчение боли и восстановление функции, а фундаментальной целью — защита и восстановление суставного хряща и замедление патологического процесса. Принятое в западной медицине лечение можно подразделить на две категории: медикаментозное и хирургическое [9, 10]. Чаще всего

для лечения ОАК применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [11], такие как целебрекс, парацетамол и диклофенак натрия. Однако НПВП все же имеют некоторые ограничения, поэтому важно найти альтернативные препараты. Глюкозамина гидрохлорид представляет собой низкомолекулярное соединение, экстрагируемое из панциря ракообразных, которое присутствует главным образом в хрящевом матриксе и синовиальной жидкости [12]. Это основное сырье для синтеза протеогликанов, то есть целью добавки аминомоносахаридов является поставка питательного материала для хряща. Глюкозамин может способствовать восстановлению хряща, и это первый и единственный препарат, способный отсрочить развитие артрита. Кроме того, существуют кортикостероиды, озонотерапия и другие средства [13], также способные облегчить симптомы ОАК.

Хондроитина сульфат (ХС) применяется для профилактики и лечения ишемической болезни сердца, стенокардии, инфаркта миокарда, артрита, невралгии и других заболеваний и не вызывает нежелательных реакций при длительном применении [14]. Кроме того, он эффективен при лечении невралгии, артралгии, артрита и облегчения боли после абдоминальных операций, а также других заболеваний. ХС обладает очевидно гидрофильной природой и поэтому способен предпочтительно проникать в хрящевую ткань, защищая ее. Он не только способствует восстановлению хряща, но и поддерживает вязкость синовиальной жидкости. По сравнению с НПВП, такими как аспирин, ХС почти не вызывает раздражения желудочно-кишечного тракта, обладает мягким действием и меньшим числом побочных явлений при долговременном применении. Предыдущие исследования показали, что ХС может стимулировать синтез ГК, протеогликанов и коллагена хондроцитами [15]. Однако ХС используется главным образом в качестве препарата для лечения болезней суставов [16]. Хотя хондроитин и глюкозамин широко применяются при ортопедических заболеваниях, число исследований сочетания хондроитина и глюкозамина при лечении остеоартрита (ОА) относительно мало. В этом исследовании систематически оценивалась клиническая эффективность и безопасность хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении ОАК, чтобы представить обоснованные медицинские доказательства.

2. СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДЫ

2.1. Источники и способы поиска документов.

Для поиска использовались базы данных PubMed, EMBASE, ScienceDirect, Кокрановская библиотека,

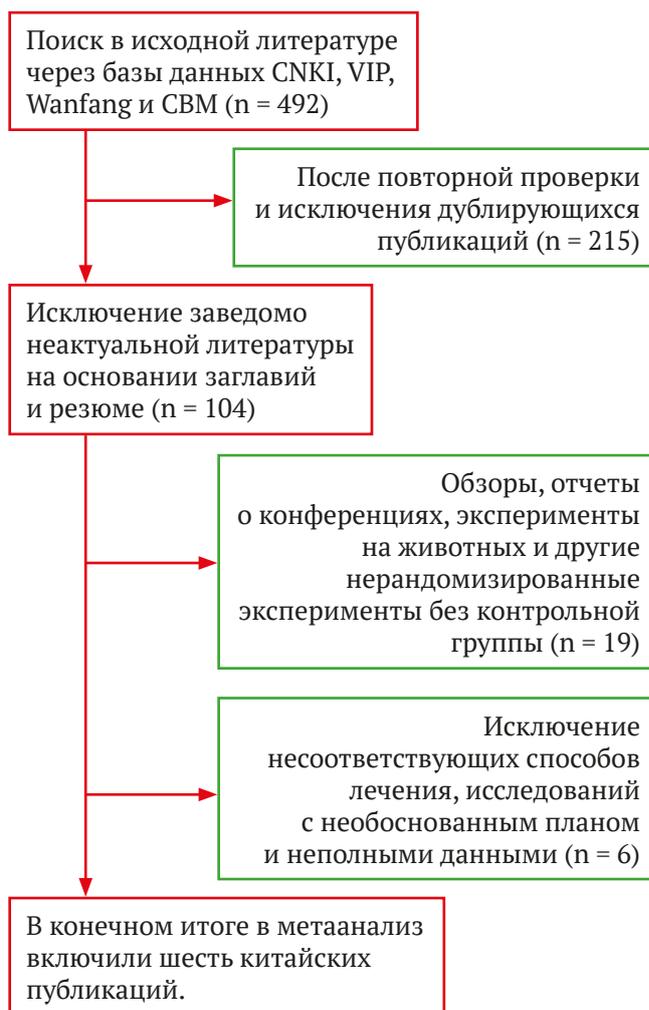


Рис. 1. Весь процесс отбора документов.

Китайская сетевая база знаний (China Knowledge Network Database (CNKI)), Китайская база данных VIP, база данных Wan-fang и онлайн-база данных китайской биомедицинской литературы (CBM). Кроме того, рассматривали соответствующие журналы, материалы конференций и диссертации. Отбирали исследования, посвященные эффективности хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении ОА. Использовали следующие ключевые слова: хондроитин, глюкозамин и остеоартрит коленного сустава. Поиск велся за период с января 2000 г. по декабрь 2021 г. (рис. 1).

2.2. Критерии включения и исключения литературы.

Критерии включения были следующими: (1) тип исследования — рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) хондроитина в сочетании с глюкозамином для лечения ОАК; (2) исследуемое лечение — экспериментальная группа, получавшая хондроитин в сочетании с глюкозамином, контрольная группа, получавшая хондроитин, глюко-

замин или плацебо, и исключение другого лечения; (3) участники — пациенты, соответствующие клиническим диагностическим критериям ОАК, а также отсутствие ограничений по источнику, полу, возрасту и стадии болезни по результатам визуальной диагностики; и (4) критерии исхода — боль в коленном суставе, показатели функции, общая частота эффективности, частота излечения, нежелательные реакции и другие критерии.

Критерии исключения были следующими: (1) план исследования, отличающийся от рандомизированного контролируемого; (2) клиническое исследование с участием опытной и контрольной группы в сочетании с другими способами лечения; (3) отсутствие четких диагностических критериев или критериев эффективности; (4) исключали материалы конференций, обзоры, эксперименты на животных и краткие описания собственного клинического опыта; (5) в случае повторяющихся публикаций включали только одну.

2.3. Клиническая оценка и извлечение данных

Для оценки качества включенных исследований использовали шкалу Джадада. Основное содержание оценки включало генерацию случайной последовательности (соответствует 2, неясно 1 и не соответствует 0), рандомизированную маскировку данных (соответствует 2, неясно 1 и не соответствует 0, не используется 0), слепой план (соответствует 2, неясно 1 и не соответствует 0), а также случаи выбывания (описаны 1, не описаны 0): 0–3 балла соответствует исследованию низкого качества и 4–7 баллов — исследованию высокого качества [17].

2.4. Статистическая обработка.

После предварительного отбора мы сначала проанализировали клиническую неоднородность включенной литературы. Оценивали систематическую погрешность, связанную с предпочтительной публикацией, путем построения воронкообразной диаграммы эффекта и стандартной ошибки для каждого исследования. Некоторые исследования показали,

что критерий Эггера чувствительнее критерия Бега при малом числе исследований или незначительной систематической погрешности вследствие предпочтительной публикации, поэтому мы использовали критерий Эггера для оценки асимметрии воронкообразной диаграммы. $P < 0,05$ определяли как значимую систематическую погрешность, связанную с предпочтительной публикацией. Влияние систематической погрешности, связанной с публикацией, на интерпретацию результатов оценивали путем вычисления со срезанием.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И АНАЛИЗ

3.1. Результаты поиска литературы и основная ситуация с включением источников.

В компьютерной базе данных было найдено 492 статьи, после исключения повторяющихся исследований осталось 215 статей, 104 статьи было отобрано на основании предварительного чтения заголовков и резюме, и 19 статей включили после исключения исследований, не относящихся к теме, обзоров, описаний клинических случаев и неконтролируемых исследований. Затем после внимательного прочтения было исключено 10 статей с неполными данными и без основных показателей исхода, таким образом, в конечном итоге включили шесть РКИ [19–24]. Общая выборка для метаанализа составила 764. Основные характеристики включенной литературы показаны в табл. 1.

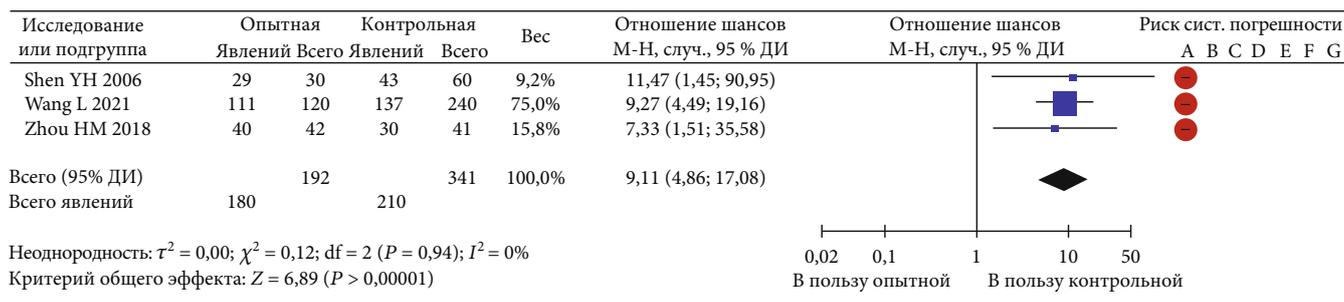
3.2. Оценка качества методологии в литературе.

Во всех шести опубликованных РКИ, включенных в этот метаанализ, было указано исходное состояние пациентов. Только в одном РКИ не упоминалось «рандомизированное назначение» и отсутствовало какое-либо объяснение. В оставшихся, была представлена информация о рандомизации. В шести включенных исследованиях были подробно описаны способы лечения и время последующего наблюдения. В шести опубликованных РКИ не было подробных сведений о количестве выбывших или недоступных для наблюдения участников и причинах этого.

Таблица 1. Основные характеристики литературы

Включенные публикации	Год публ.	N (О/К)	Индекс результата	Длительность исследования	Рандомизированное или нет	Слепое или нет	Оценка Джадада
Wang Lei	2021	41/42	①③	28 д	Да	Нет	3
Yao Yuqian	2020	18/18	②	30 д	Неизвестно	Нет	1
Yang Baohua	2018	39/39	②	24 н	Да	Нет	2
Zhou Huaman	2018	30/30/30	①	28 д	Да	Нет	2
Sun Xiuqing	2016	39/39/39	②	3 м	Да	Нет	2
Shen Yuhui	2006	120/120/120	①③	12 н	Да	Да	5

Примечание: ① — клинический эффект; ② — оценки боли в суставе, чувствительности, припухлости и нарушения функции; ③ — частота нежелательных реакций.



Обозначения на схеме риска систематической погрешности

- (A) Генерация случайной последовательности (систематическая погрешность отбора)
- (B) Маскировка назначения лечения (систематическая погрешность отбора)
- (C) Заслепление участников и персонала (систематическая погрешность, связанная с ходом исследования)
- (D) Заслепление оценки результата (систематическая погрешность, связанная с выявлением исхода)
- (E) Неполные данные об исходе (систематическая погрешность вследствие выбывания)
- (F) Избирательное сообщение результатов (систематическая погрешность, связанная с сообщением информации пациентами)
- (G) Прочая систематическая погрешность

Рис. 2. Лесовидная диаграмма метаанализа клинической эффективности между двумя группами.

3.3. Результаты метаанализа

3.3.1. Клинический эффект.

На основании включенных шести РКИ оценивали клиническую эффективность между экспериментальными группами и контрольной группой. Неоднородность результатов исследования составила $\chi^2 = 0,12$, $df = 2$, $P = 0,94 > 0,05$, и $I^2 = 0\%$, поэтому для анализа выбрали модель постоянных эффектов. 95 % доверительный интервал (ДИ) составил (4,86, 17,08) ($Z = 6,89$, $P < 0,00001$). На основании этих результатов высказано предположение, что эффективность хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении ОАК статистически отличалась от эффективности монотерапии, и линия 95 % ДИ взвешенной разности средних (ВРС) была справа от линии отсутствия эффекта, что указывает на значительно большую эффективность хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении ОАК, по сравнению с традиционным лечением (рис. 2).

3.3.2. Оценка боли в суставах, чувствительности, припухлости и нарушения функции.

Было включено шесть РКИ с общим объемом выборки 764. Клиническую эффективность между экспериментальной и контрольной группами анализировали с помощью метаанализа. Результаты оценки неоднородности показали, что $\chi^2 = 15,68$, $df = 2$, $P = 0,0004 < 0,05$, и $I^2 = 87\%$, что указывает на очевидную неоднородность включенных данных исследования. Результаты показали, что ВРС боли в суставе, чувствительности, припухлости и нарушения функции у пациентов с ОАК, получавших хондроитин в сочетании с глюкозамином, статистически отличались от таковых у пациентов, получавших монотерапию, и горизонтальная линия 95 % ДИ ВРС находится справа от линии отсутствия эффекта, указывая, что балльные оценки боли в суставе, чувствительности, припухлости и дисфункции при лечении ОАК хондроитином в сочетании с глюкозамином были значительно ниже, чем при традиционном лечении (рис. 3).



Обозначения на диаграмме систематической погрешности

- (A) Генерация случайной последовательности (систематическая погрешность отбора)
- (B) Маскировка назначения лечения (систематическая погрешность отбора)
- (C) Заслепление участников и персонала (систематическая погрешность, связанная с ходом исследования)
- (D) Заслепление оценки результата (систематическая погрешность, связанная с выявлением исхода)
- (E) Неполные данные об исходе (систематическая погрешность вследствие выбывания)
- (F) Избирательное сообщение результатов (систематическая погрешность, связанная с сообщением информации пациентами)
- (G) Прочая систематическая погрешность

Рис. 3. Лесовидная диаграмма метаанализа оценки боли в суставе, чувствительности, припухлости и нарушения функции между двумя группами.

3.3.3. Частота нежелательных реакций.

Клинический лечебный эффект между экспериментальной и контрольной группами оценивали с помощью метаанализа шести РКИ. Неоднородность результатов составила $\chi^2 = 1,68$, $df = 1$, $P = 0,14 > 0,05$, и $I^2 = 0\%$, поэтому для анализа выбрали модель постоянных эффектов. По результатам этого анализа можно сделать заключение о значительном различии в частоте нежелательных реакций между лечением ОАК сочетанием хондроитина и глюкозамина сульфата и монотерапией, и горизонтальная линия 95% ДИ ВРС находится справа от линии отсутствия эффекта, указывая отсутствие значимого различия. В связи с малым числом публикаций, включенных в анализ, не представлялось возможным построить воронкообразную диаграмму, однако в анализе возможна определенная степень систематической погрешности, обусловленной предпочтительной публикацией (рис. 4).

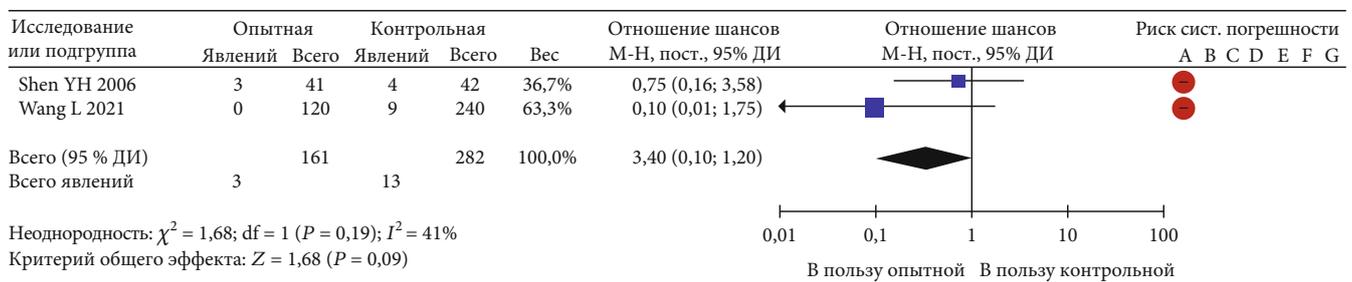
4. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ

ОА относится к категории медленно прогрессирующих дегенеративных заболеваний, поражающих главным образом синовиальные суставы, и основой его патологии является дегенерация суставного хряща по разным причинам. Хотя он может поражать все суставы, чаще всего страдает коленный сустав [25]. Частота ОАК среди населения среднего и пожилого возраста возрастает каждый год [26]. По оценкам, у людей в возрасте старше 50 вероятность ОАК выше [27, 28]. Частота инвалидности вследствие нарушения функции нижней конечности при ОАК значительно возрастает с увеличением индекса массы тела [19, 29].

В настоящее время в западной медицине ОАК лечат главным образом нестероидными противовоспалительными и обезболивающими средствами [20].

Однако из-за высокой дозы и длительности применения препаратов часто возникают нарушения функции печени и почек, нервной системы и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта разной степени [21]. Кроме того, необоснованное применение гормонов при лечении не только вызывает остеопороз, но и повышает риск внутрисуставной инфекции [22]. Глюкозамин содержится в хряще в наибольшем количестве и является необходимым строительным материалом для человеческого тела. Глюкозамин специфичен для суставного хряща и играет определенную роль в синтезе протеогликанов и восполнении потерянных компонентов хрящевого матрикса. Глюкозамин позволяет восстановить нормальную метаболическую функцию хондроцитов и поддерживать нормальную морфологию и структуру хрящевого матрикса [23]. Глюкозамина сульфат — самая распространенная пищевая добавка для лечения ОА. Глюкозамин обладает такими свойствами, как долговременный эффект, высокая безопасность и незначительные побочные явления, поэтому его можно применять для долговременного лечения ОАК [24]. Так как глюкозамин имеет огромную клиническую значимость, медицинские специалисты посвятили ему множество исследований, например, клеточных механизмов, фармакокинетики у животных и людей и клинической эффективности. В маленьком клиническом исследовании с участием 10 больных ОА через 12 недель применения глюкозамина эффект был значительно лучше, чем в группе плацебо [30]. Глюкозамин может стимулировать синтез протеогликанов хряща, снижать активность катаболических ферментов и обращать нежелательное влияние интерлейкина (ИЛ)-1 на метаболизм хряща [31].

ХС — один из основных компонентов тканей млекопитающих. Это высокомолекулярное вещество, состоящее из многократно повторяющихся молекул



Обозначения на диаграмме систематической погрешности

- (A) Генерация случайной последовательности (систематическая погрешность отбора)
- (B) Маскировка назначения лечения (систематическая погрешность отбора)
- (C) Заслепление участников и персонала (систематическая погрешность, связанная с ходом исследования)
- (D) Заслепление оценки результата (систематическая погрешность, связанная с выявлением исхода)
- (E) Неполные данные об исходе (систематическая погрешность вследствие выбывания)
- (F) Избирательное сообщение результатов (систематическая погрешность, связанная с сообщением информации пациентами)
- (G) Прочая систематическая погрешность

Рис. 4. Лесовидная диаграмма частоты нежелательных реакций между двумя группами.

сахара, связанных с аминокликанами, и принадлежащее к препаратам глюкозамина. Он растворим в воде и легко поглощается слизистой оболочкой кишечника, может проходить через барьер между кровью и синовиальной оболочкой и поглощаться хондроцитами [32]. ХС играет роль в синтезе протеогликанов в хондроцитах. Протеогликановый комплекс прикрепляется к решетке из коллагенового матрикса, и структура коллагеновой решетки содержит эластомер, который выполняет опорную функцию, проводит и амортизирует нагрузки и защищает хрящ и подхрящевую ткань [33]. Некоторые исследования показали, что ХС не только подавляет высвобождение гидролазы, но и снижает повреждение хрящевого матрикса под действием гидролазы. Защита и восстановление суставного хряща с помощью ХС очень важна при ОА. Эксперименты подтвердили, что при моделировании артрита путем инъекции полного адьюванта Фройнда в хвостовую вену крыс ХС способен ингибировать синтез ММП-9 и ИЛ-1D, тем самым предотвращая повреждения хряща [34]. В культуре свиных хондроцитов в питательной среде ХС может повышать экспрессию мРНК коллагена II типа и регенерацию хряща [35]. Кроме того, ХС может подавлять синтез ММП-3 и ИЛ-1 α у людей с ОА и обладает иммуносупрессивным действием на фагоциты и активность комплемента. Он также оказывает фармакологические эффекты, такие как антиоксидантное действие, нейтрализация свободных радикалов, замедление старения [36] и противоопухолевое действие [37]. Поступление экзогенного ХС в надлежащих количествах может стимулировать синтез протеогликанов, значительно снизить активность фосфолипазы A2 (PLA2) и коллагеназы в хондроцитах, ингибировать активность металлопротеиназ, ускорять выработку протеинкиназы C и предотвращать дальнейшее развитие ОА.

Это исследование показало, что клиническая эффективность хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении ОАК была значительно выше, чем у традиционной терапии ($\chi^2 = 19,86$, $df = 2$, $P = 0,14 > 0,05$ и $I^2 = 0\%$) по данным метаанализа. Горизонтальная линия 95 % ДИ ВРС находится справа от линии отсутствия эффекта, показывая, что оценки боли в суставах, чувствительности, припухлости и нарушения функции при лечении ОАК хондроитином в сочетании с глюкозамином были значительно ниже, чем при традиционном лечении. Были обнаружены значимые различия в частоте нежелательных реакций между пациентами с ОАК, получавшими лечение хондроитином в сочетании с глюкозамином, и пациентами, получавшими монотерапию. В связи с малым числом публикаций, включенных в анализ, не представлялось возможным построить воронко-

образную диаграмму, однако в анализе возможна определенная степень систематической погрешности, обусловленной предпочтительной публикацией. В это исследование включено шесть статей, описывающих в основном РКИ в малой выборке. Качество исследований было относительно низким, всего одно было многоцентровым, и в части исследований не использовался слепой метод, что серьезно снижает силу доказательств. Индекс оценки этого исследования был ограниченным. В статье анализируются только оценки частоты эффективного лечения, нежелательных реакций, качества жизни, боли в суставах, припухлости и нарушения функции. Группы, включенные в 6 исследований, получали лечение ОАК сочетанием хондроитина с глюкозамином, либо хондроитином или глюкозамином по отдельности. Хондроитин в сочетании с глюкозамином был эффективнее для лечения ОАК, чем только хондроитин или глюкозамин. Это исследование имеет некоторые ограничения. Прежде всего, размер выборки в публикациях, включенных в исследование, мал, и все исследования одноцентровые; это определенный недостаток. В будущем мы проведем проспективные исследования в большой выборке и, вероятно, сможем сделать более значимые выводы.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, сочетание хондроитина с глюкозамином эффективнее хондроитина или глюкозамина по отдельности при лечении ОАК, и его клиническое применение следует поощрять. Однако этот вывод по-прежнему необходимо подтвердить многоцентровыми, высококачественными, двойными слепыми рандомизированными клиническими исследованиями в большой выборке, поскольку он сделан на основании всего шести исследований.

Литература

1. K. D. Allen, "Cost-effectiveness of physical activity and exercise therapy programs for knee osteoarthritis: making the case for health plan coverage," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 28, no. 6, pp. 719-720, 2020.
2. M. Simental-Mendía, A. Sánchez-García, F. Vilchez-Cavazos, C. A. Acosta-Olivo, V. M. Peña-Martínez, and L. E. Simental-Mendía, "Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials," *Rheumatology International*, vol. 38, no. 8, pp. 1413-1428, 2018.
3. L. Yin and Y. Bin, "Invited commentary on: 'The efficacy and safety of extracorporeal shockwave therapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis,'" *International Journal of Surgery*, vol. 77, no. 44, pp. 24-34, 2020.
4. B. Bao and H. Zhu, "Placebo treatment with minimal adverse effects and low cost is ideal for management of osteoarthritis: a commentary on 'The efficacy and safety of extracorporeal shockwave therapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis,'" *International Journal of Surgery*, vol. 76, pp. 1966-1968, 2020.
5. A. M. T. Lubis, C. Siagian, E. Wonggokusuma, A. F. Marsetyo, and B. Setyohadi, "Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade III Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial," *Acta Med Indones*, vol. 49, no. 2, pp. 105-111, 2017.
6. R. Vincent Kevin and H. K. Vincent, "Concentric and eccentric resistance training comparison on physical function and functional pain outcomes in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial R1," *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, vol. 64, no. 65, pp. 1977-1979, 2020.

7. BMJ, "More than 300 million cases of hip and knee osteoarthritis worldwide in 2017," *News Rx Health & Science*, vol. 63, no. 52, pp. 851–858, 2020.
8. X. Zhu, L. Sang, D. Wu, J. Rong, and L. Jiang, "Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials," *Journal of Orthopaedic Surgery And Research*, vol. 13, no. 1, p. 170, 2018.
9. M. Fransen, M. Agalotiis, L. Nairn et al., "LEGS study collaborative group. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens," *Ann Rheum Dis*, vol. 74, no. 5, pp. 851–858, 2015.
10. E. A. Mahler, M. J. Minten, M. M. Leseman-Hoogenboom et al., "Response to: 'Effectiveness of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis' by Wu et al.," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 79, no. 2, pp. 944–948, 2020.
11. S. Fernández-Martín, A. González-Cantalapiedra, F. Muñoz, M. García-González, M. Permy, and M. López-Peña, "Glucosamine and Chondroitin Sulfate: Is There Any Scientific Evidence for Their Effectiveness as Disease-Modifying Drugs in Knee Osteoarthritis Preclinical Studies?—A Systematic Review from 2000 to 2021," *Animals (Basel)*, vol. 11, no. 6, p. 1608, 2021.
12. S. Zheng and Y. Wang, "Commentary on 'The efficacy and safety of extracorporeal shockwave therapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis' (Int J Surg. 2020 Jan 21; 75: 24-34)," *International Journal of Surgery*, vol. 76, pp. 193–196, 2020.
13. X. Zhu, D. Wu, L. Sang et al., "Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis," *Clin Exp Rheumatol*, vol. 36, no. 4, pp. 595–602, 2018.
14. T. Ogata, Y. Ideno, M. Akai et al., "Effects of glucosamine in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis," *Clinical Rheumatology*, vol. 37, no. 9, pp. 2479–2487, 2018.
15. M. Bishnoi, A. Jain, P. Hurkat, and S. K. Jain, "Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis," *Glycoconjugate Journal*, vol. 33, no. 5, pp. 693–705, 2016.
16. S. J. Wang, Y. H. Wang, and L. C. Huang, "The effect of oral low molecular weight liquid hyaluronic acid combination with glucosamine and chondroitin on knee osteoarthritis patients with mild knee pain: An 8-week randomized double-blind placebo-controlled trial," *Medicine (Baltimore)*, vol. 100, no. 5, article e24252, 2021.
17. S. Sterzi, L. Giordani, M. Morrone et al., "The efficacy and safety of a combination of glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and bio-curcumin with exercise in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study," *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 52, no. 3, pp. 321–330, 2016.
18. J. Puigdellivol, C. Comellas Berenger, M. Á. Pérez Fernández et al., "Effectiveness of a Dietary Supplement Containing Hydrolyzed Collagen, Chondroitin Sulfate, and Glucosamine in Pain Reduction and Functional Capacity in Osteoarthritis Patients," *Journal of Dietary Supplements*, vol. 16, no. 4, pp. 379–389, 2019.
19. L. Wang, W. Yu, L. Wenjun, and Z. Binglong, "Clinical observation of glucosamine hydrochloride combined with chondroitin sulfate in the treatment of knee osteoarthritis," *Medical Theory and Practice*, vol. 34, no. 1, pp. 79–81, 2021.
20. Y. Yuqian and H. Zhixin, "Clinical observation of glucosamine hydrochloride combined with chondroitin sulfate in the treatment of knee osteoarthritis," *Electronic Journal of Practical Gynecology and Endocrinology*, vol. 6, pp. 163–182, 2020.
21. B. Yang, "Effect of glucosamine combined with chondroitin sulfate on knee osteoarthritis," *Clinical Medical Research and Practice*, vol. 3, no. 35, pp. 83–84, 2018.
22. Z. Huaman, "Clinical effect of glucosamine hydrochloride combined with chondroitin sulfate in the treatment of knee osteoarthritis," *China Journal of Practical Medicine*, vol. 45, no. 7, pp. 111–113, 2018.
23. S. Xiuqing, L. Bo, and Y. Wenguang, "Clinical efficacy and adverse reactions of chondroitin sulfate combined with glucosamine hydrochloride in the treatment of knee osteoarthritis," *Rheumatism and Arthritis*, vol. 5, no. 12, pp. 28–32, 2016.
24. S. Yuhui, Z. Weibin, Z. Chengyu, and W. Nin, "A multicenter randomized double-blind trial of compound glucosamine hydrochloride in the treatment of osteoarthritis," *Chinese Journal of New Drugs and Clinic*, vol. 11, pp. 846–850, 2006.
25. Y. Henrotin, A. F. Donneau, K. de Vlam, R. Wittoek, and F. Luyten, "Responses to 'Bio-optimized Curcuma longa extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study': authors' reply," *Arthritis Research & Therapy*, vol. 22, no. 1, pp. 196–199, 2020.
26. O. Bruyere and J. Y. Reginster, "Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis," *Drugs Aging*, vol. 24, no. 7, pp. 573–580, 2007.
27. W. Yang, C. Sun, S. Q. He, J. Y. Chen, Y. Wang, and Q. Zhuo, "The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis—a Systematic Review and Network Meta-Analysis," *Journal of General Internal Medicine*, vol. 36, no. 7, pp. 2085–2093, 2021.
28. A. Slomski, "Novel drug benefits bone and cartilage in knee osteoarthritis," *JAMA*, vol. 323, no. 8, p. 701, 2020.
29. L. Moore Rachel, M. Clifford Amanda, M. Niamh et al., "The relationship between clinical and quantitative measures of pain sensitization in knee osteoarthritis," *The Clinical Journal of Pain*, vol. 36, no. 5, pp. 1964–1967, 2020.
30. B. Joob and V. Wiwanitkit, "Variants in FGF18 gene and knee osteoarthritis," *Archives of Medical Research*, vol. 51, no. 4, p. 343, 2020.
31. M. F. A.-B. Allam, S. A. El-Refai, and A. F. A.-B. Allam, "Diving pes anserine bursal rupture in a patient with knee osteoarthritis: case report," *SN Comprehensive Clinical Medicine*, vol. 2, no. 1, pp. 102–105, 2020.
32. X. D. Wu, K. J. Hu, B. Y. Xiang, and W. Huang, "Effectiveness of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 79, no. 2, pp. e24–e199, 2020.
33. H. Ghomrawi and J. Lee, "Commentary on the article risk scoring for time to end-stage knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 28, no. 8, pp. 1001–1002, 2020.
34. J. L. Lyu, T. M. Wang, Y. H. Chen et al., "Oral intake of streptococcus thermophilus improves knee osteoarthritis degeneration: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study," *Heliyon*, vol. 6, no. 4, pp. 1966–1969, 2020.
35. E. Parry, L. Dikomitis, G. Peat, and C. Chew-Graham, "Patients' perspectives on flares in knee osteoarthritis: a qualitative study," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 28, no. 1, pp. 1955–1959, 2020.
36. M. Fernández-Moreno, A. Soto-Hermida, M. Vázquez-Mosquera, and I. C. Coruña, "BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism. Correction: Mitochondrial DNA haplogroups influence the risk of incident knee osteoarthritis in OAI and CHECK cohorts. A metaanalysis and functional study," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 78, no. 12, pp. 435–438, 2019.
37. H. S. Vasiliadis and K. Tsikopoulos, "Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis," *World Journal of Orthopedics*, vol. 8, no. 1, pp. 1–11, 2017.

Ламотриджин при лечении заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом

Екушева Е. В.^{1,2}, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации

¹ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», г. Москва.

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Хронические болевые синдромы (ХБС) наблюдаются в клинической практике врачей всех специальностей и представляют значительную медицинскую и социально-экономическую проблему для здравоохранения и всего общества в целом в связи с недостаточным эффектом проводимого лечения, выраженным снижением качества жизни и значительной степенью дезадаптации и даже инвалидизации этой категории пациентов. Несмотря на наличие разнообразных методов диагностики и терапии, лечение ХБС, в частности, различных вариантов мигрени и нейропатической боли, до сих пор остается трудной и не всегда осуществимой задачей, что обуславливает поиск новых технологий и стратегий, позволяющих расширить возможности клиницистов при ведении этой категории пациентов.

Применение лекарственных средств из группы антиконвульсантов для лечения болевых синдромов различной этиологии началось еще в начале 1990-х гг., что было связано с широким спектром противоболевой активности различных представителей этой группы. В частности, это блокада вольтаж-зависимых Na⁺-каналов, потенциал-зависимых Ca²⁺-каналов мембраны ноцицептивных нейронов, что ограничивает проведение через каналы ионов натрия и кальция, потенцирование ГАМК-ергической трансмиссии и ингибирование глутаматергической передачи, процесса образования оксида азота и последующее освобождение от свободных радикалов и, таким образом, уменьшение сенситизации и возбудимости центральных и периферических ноцицепторов [1]. В качестве препаратов первой линии для лечения ХБС различной этиологии рассматривают габапентиноиды (габапентин и прегабалин), карбамазепин, топирамат и вальпроевую кислоту. Однако далеко не всегда удается достичь ожидаемого эффекта при их применении, и возможны разнообразные побочные и нежелательные явления, в частности, когнитивные нарушения при приеме

топирамата или сонливость, общая слабость и головокружение при терапии карбамазепином. Все это предполагает поиск эффективных инструментов с более благоприятным профилем переносимости среди представителей антиконвульсантов нового поколения, обладающих улучшенными свойствами. Одним из таких лекарственных средств является ламотриджин, оказывающий влияние на различные звенья патогенеза формирования боли, эффективность которого была неоднократно продемонстрирована при различных заболеваниях, сопровождающихся ХБС (табл. 1).

Ламотриджин обладает доказанным влиянием на ведущие звенья патогенеза ХБС, реализуя все вышеуказанные антиноцицептивные механизмы [2–4], кроме того, в основе противоболевого действия ламотриджина обсуждается воздействие на $\alpha 4\beta 2$ никотиновые и трансмембранные рецепторы [5, 6]. Это лекарственное средство отличается широким спектром влияния на ведущие системные механизмы формирования боли вместе с выраженной селективностью воздействия на функциональную активность нейронов ноцицептивной и антиноцицептивной систем, что существенно расширяет его потенциал как антиконвульсанта [7], определяет разнообразный терапевтический диапазон применения ламотриджина, позволяя обоснованно применять в терапии хронической боли разной этиологии.

Мигрень с аурой представлена разнообразными клиническими вариантами, терапия которых является непростой задачей, в частности, у пациентов с мигренью со стволовой аурой (1.2.2), гемиплегической мигренью (1.2.3) или с такими осложнениями мигрени, как персистирующая аура без инфаркта (1.4.2) и визуальный снег (A1.4.6) [8]. Анализ всех имеющихся исследований применения ламотриджина для лечения мигрени в базе PubMed (более 100 работ) вплоть до февраля 2019 г. [9] продемонстрировал его высокий эффект, хорошую переносимость и безопасность

Таблица 1. Применение ламотриджина в терапии заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом

Заболевание	Диагностические критерии / особенности заболевания	Суточная доза ламотриджина, мг/сут	Исследования
Мигрень			
Мигрень с аурой: 1.2 согласно МКГБ-3 [8]	<p>Описание: повторяющиеся приступы, длящиеся несколько минут, односторонние полностью обратимые зрительные, сенсорные или другие церебральные симптомы, которые обычно развиваются постепенно, и после которых обычно возникает головная боль и сопутствующие мигренозные симптомы [8].</p> <p>Диагностические критерии [8]:</p> <p>A. По меньшей мере два приступа, отвечающие критериям B и C.</p> <p>B. Один или более из следующих полностью обратимых симптомов ауры:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Зрительные; 2. Сенсорные; 3. Речевые и/или связанные с языком; 4. Двигательные; 5. Стволовые; 6. Ретинальные. <p>C. По меньшей мере три из следующих шести характеристик:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Как минимум один симптом ауры постепенно нарастает в течение ≥ 5 минут; 2. Два или более симптома ауры возникают последовательно; 3. Каждый из отдельно взятых симптомов ауры длится 5–60 минут¹; 4. Как минимум один из симптомов ауры является односторонним²; 5. Как минимум один из симптомов ауры является позитивным³; 6. В течение 60 минут после ауры или во время нее возникает головная боль. <p>D. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.</p> <p>Примечания:</p> <p>¹ Если во время ауры возникают три симптома, то максимально допустимая продолжительность составляет 3х60 минут. Двигательные симптомы могут длиться до 72 часов.</p> <p>² Афазия всегда рассматривается как односторонний симптом; дизартрия может быть или не быть односторонним симптомом.</p> <p>³ Сцинтилляции и покалывания являются позитивными симптомами ауры.</p>	50–300 мг/сут (в среднем 100 мг/сут)	[4, 9–11]
Варианты мигрени с аурой			
Мигрень с типичной аурой без головной боли: 1.2.1.2 согласно МКГБ-3 [8]	<p>Описание: мигрень с типичной аурой, при которой аура не сопровождается и не сочетается с какой-либо головной болью [8].</p> <p>Диагностические критерии [8]:</p> <p>A. Приступы, отвечающие критериям мигрени с типичной аурой и критерию B, указанному ниже.</p> <p>B. Головная боль отсутствует и не следует за аурой в течение 60 минут.</p>	50–200 мг/сут (в среднем 100 мг/сут)	[10]
Мигрень со стволовой аурой: 1.2.2 согласно МКГБ-3 [8]	<p>Описание: мигрень с симптомами ауры, явно возникающими из ствола мозга, но без двигательных симптомов в виде слабости [8].</p> <p>Диагностические критерии [8]:</p> <p>A. Приступы, отвечающие критериям мигрени с аурой и критерию B, указанному ниже.</p> <p>B. Аура с двумя следующими признаками:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. По крайней мере два следующих полностью обратимых стволовых симптома: <ol style="list-style-type: none"> a. Дизартрия¹; b. Головокружение (вертиго)²; c. Шум в ушах; d. Гипоакузия³; e. Диплопия⁴; f. Атаксия, не связанная с сенсорным дефицитом; g. Снижение уровня сознания (шкала комы Глазго ≤ 13)⁵; 2. Отсутствие двигательных⁶ или ретинальных симптомов. <p>Примечания:</p> <p>¹ Дизартрию следует отличать от афазии.</p> <p>² Вертиго следует отличать от других типов головокружения.</p> <p>³ Этот критерий не соответствует ощущению заложенности ушей.</p> <p>⁴ Диплопия не включает (или исключает) нечеткость зрения.</p> <p>⁵ Оценка по шкале комы Глазго может выполняться во время госпитализации, или четко описанные пациентом симптомы также могут позволить провести оценку по данной шкале.</p> <p>⁶ При наличии двигательных симптомов используется код.</p>	100 мг/сут	[10, 12, 13]

Заболевание	Диагностические критерии / особенности заболевания	Суточная доза ламотриджина, мг/сут	Исследования
<p>Гемиплегическая мигрень: 1.2.3 согласно МКГБ-3 [8]</p>	<p>Описание: мигрень с аурой, включающей двигательные симптомы в виде слабости [8].</p> <p>Диагностические критерии [8]:</p> <p>А. Приступы, отвечающие критериям мигрени с аурой и критерию В, указанному ниже.</p> <p>В. Аура, включающая оба следующих признака:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Полностью обратимые двигательные нарушения в виде мышечной слабости^{1, 2}; 2. Полностью обратимые зрительные, сенсорные и/или речевые / языковые симптомы. <p>Примечания:</p> <p>¹ Термин <i>плегическая</i> в большинстве языков означает паралич, но большинство приступов характеризуется мышечной слабостью или парезом.</p> <p>² Двигательные симптомы обычно длятся менее 72 часов, но у некоторых пациентов мышечная слабость может сохраняться неделями.</p>	<p>50–300 мг/сут (в среднем 100 мг/сут)</p>	<p>[10, 14–16]</p>
<p>Другие варианты мигрени</p>			
<p>Вестибулярная мигрень: А1.6.6 согласно МКГБ-3 [8]</p>	<p>Диагностические критерии [8]:</p> <p>А. По меньшей мере пять эпизодов, отвечающих критериям С и D.</p> <p>В. Наличие на данный момент или в прошлом мигрени без ауры или мигрени с аурой.</p> <p>С. Вестибулярные симптомы¹ умеренной или выраженной интенсивности, длящиеся от пяти минут до 72 часов.</p> <p>Д. По меньшей мере половина эпизодов связана как минимум с одной из трех следующих мигренозных характеристик:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Головная боль имеет как минимум две следующие характеристики: <ol style="list-style-type: none"> a. Односторонняя локализация; b. Пульсирующий характер; c. Умеренная или значительная интенсивность боли; d. Головная боль ухудшается от обычной физической активности; 2. Фотофобия и фонофобия; 3. Зрительная аура. <p>Е. Не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 или другому вестибулярному расстройству.</p> <p>Примечания:</p> <p>¹ Вестибулярные симптомы по определению <i>Международной классификации вестибулярных расстройств</i> Общества Барани для диагноза А1.6.6 <i>Вестибулярная мигрень</i> включают:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) спонтанное системное головокружение: <ol style="list-style-type: none"> i. Внутреннее системное головокружение (ложное ощущение собственного движения); ii. Внешнее системное головокружение (ложное ощущение, что визуальное окружение вращается или плывет); b) позиционное системное головокружение, возникающее после смены положения головы; c) визуально-индуцированное системное головокружение, вызванное сложным или большим движущимся визуальным стимулом; d) системное головокружение, возникающее только во время движения головы; e) несистемное головокружение, возникающее только во время движения головы с тошнотой (характеризуется ощущением нарушения пространственной ориентации). 	<p>100 мг/сут</p>	<p>[17–19]</p>
<p>Осложнения мигрени</p>			
<p>Персистирующая аура без инфаркта: 1.4.2 согласно МКГБ-3 [8]</p>	<p>Описание: симптомы ауры сохраняются в течение одной недели или более без признаков инфаркта при нейровизуализации головного мозга [8].</p> <p>Диагностические критерии [8]:</p> <p>А. Аура, отвечающая критерию В.</p> <p>В. Настоящий приступ у пациента с мигренью с аурой является типичным и отличается от предыдущих приступов только тем, что один или несколько симптомов ауры продолжаются более 1 недели.</p> <p>С. Нейровизуализация не выявляет признаков инфаркта.</p> <p>Д. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.</p> <p>Комментарии: симптомы персистирующей ауры встречаются редко. Они часто бывают двусторонними и могут длиться месяцами или годами. Недельный минимум в критерии В основывается на мнении экспертов и должен быть исследован в соответствии с общепринятыми правилами.</p>	<p>50–200 мг/сут</p>	<p>[11, 20]</p>

Заболевание	Диагностические критерии / особенности заболевания	Суточная доза ламотриджина, мг/сут	Исследования
<p>Визуальный снег: A1.4.6 согласно МКГБ-3 [8]</p>	<p>Диагностические критерии [8]:</p> <p>A. Подвижные, постоянные, занимающие всё поле зрения мельчайшие точки¹, персистирующие или продолжающиеся в течение > 3 месяцев.</p> <p>B. По крайней мере два дополнительных зрительных симптома из следующих четырех типов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Палинопсия²; 2. Усиленные эントптические явления³; 3. Фотофобия; 4. Нарушение ночного зрения (никталопия); <p>C. Симптомы не соответствуют типичной мигренозной зрительной ауре.</p> <p>D. Симптомы не соответствуют в большей степени другому расстройству⁴.</p> <p>Примечания:</p> <p>¹ Пациенты сравнивают зрительный снег с телевизионными помехами. Точки обычно черные или серые на белом фоне, и серые или белые на черном фоне; также описываются прозрачные, белые мигающие и цветные точки.</p> <p>² Палинопсия может быть представлена визуальными остаточными изображениями (с сохранением зрительных образов предметов после их исчезновения из поля зрения) и/или следами после движущихся объектов. Визуальные остаточные изображения при палинопсии отличаются от ретинальных остаточных изображений, возникающими только после просмотра высококонтрастного изображения и имеют комплиментарный цвет.</p> <p>³ Эти феномены, непосредственно связанные со структурой зрительной системы, включают избыточное количество мелких плавающих объектов в обоих глазах; выраженный эントптический феномен синего поля (бесчисленные маленькие серые / белые / черные точки или кольца, двигающиеся по полю зрения обоих глаз при взгляде на однородные яркие поверхности, например, на голубое небо); «самовоспламенение» глаза (цветные волны или облака, видимые при закрытых глазах в темноте) и спонтанные фотопсии (яркие вспышки света).</p> <p>⁴ Нормальные результаты офтальмологического осмотра (острота зрения с коррекцией, осмотр глазного дна с расширением зрачка, исследование полей зрения и электроретинография) и отсутствие приема психотропных препаратов пациентом.</p>	<p>100–300 мг/сут (в среднем 150–200 мг/сут)</p>	<p>[4, 10, 20–23]</p>
<p>Другие варианты головной боли</p>			
<p>SUNCT: 3.3.1 согласно МКГБ-3 [8]</p>	<p>Описание: приступы умеренной или интенсивной, строго односторонней головной боли длительностью от нескольких секунд до нескольких минут, возникающие не менее 1 раза в день и обычно связанные с выраженным слезотечением и покраснением глаза ипсилатерально [8].</p> <p>Диагностические критерии [8]:</p> <p>A. Не менее 20 приступов, отвечающих критериям B — D.</p> <p>B. Умеренная или интенсивная односторонняя головная боль, локализованная в орбитальной, супраорбитальной, височной и/или другой области тригеминальной иннервации, длительностью 1–600 секунд, появляющаяся в виде отдельных приступов колющей боли, серий таких приступов или в виде пилящего паттерна.</p> <p>C. Не менее одного из следующих пяти краниальных вегетативных симптомов на стороне боли¹:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Инъекцирование конъюнктивы и/или слезотечение; 2. Заложенность носа и/или ринорея; 3. Отечность век; 4. Потливость лба и лица; 5. Миоз и/или птоз. <p>D. Приступы боли возникают не реже 1 раза в сутки².</p> <p>E. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.</p> <p>Примечания:</p> <p>¹ На стороне боли наблюдаются оба следующих симптома: 1. Инъекцирование конъюнктивы; 2. Слезотечение.</p> <p>² Иногда приступы могут быть менее частыми (но не менее чем в половине случаев).</p>	<p>25–600 мг/сут (в среднем 300 мг/сут)</p>	<p>[24, 25]</p>
<p>SUNA: 3.3.2 согласно МКГБ-3 [8]</p>	<p>Диагностические критерии [8]:</p> <p>A. Не менее 20 приступов, отвечающих критериям B–D.</p> <p>B. Умеренная или интенсивная односторонняя головная боль, локализованная в орбитальной, супраорбитальной, височной и/или другой области тригеминальной иннервации, длительностью 1–600 секунд, появляющаяся в виде отдельных приступов колющей боли, серий таких приступов или в виде пилящего паттерна.</p> <p>C. Не менее одного из следующих пяти краниальных вегетативных симптомов на стороне боли¹:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Инъекцирование конъюнктивы и/или слезотечение; 2. Заложенность носа и/или ринорея; 3. Отечность век; 4. Потливость лба и лица; 5. Миоз и/или птоз. <p>D. Приступы боли возникают не реже 1 раза в сутки¹.</p> <p>E. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.</p> <p>Примечание:</p> <p>¹ На стороне боли наблюдаются не более одного из следующих симптомов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Инъекцирование конъюнктивы; 2. Слезотечение. 	<p>25–600 мг/сут (в среднем 300 мг/сут)</p>	<p>[24, 25]</p>

Заболевание	Диагностические критерии / особенности заболевания	Суточная доза ламотриджина, мг/сут	Исследования
Хроническая нейропатическая боль			
Тригеминальная невралгия: 13.1.1 согласно МКГБ-3 [8]	<p>Описание: приступы односторонних коротких простреливающих болей с внезапным началом и концом в ограниченной зоне иннервации одного или более ветвей тройничного нерва, возникающее под воздействием обычных стимулов. Заболевание может развиваться без очевидной причины или быть результатом другого диагностированного нарушения, может сопровождаться непрерывной сопутствующей болью умеренной интенсивности в зоне (зонах) иннервации поврежденного нерва [8].</p> <p>Диагностические критерии [8]:</p> <p>А. Рецидивирующие пароксизмы односторонней лицевой боли в области иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва без иррадиации за ее пределы¹ и отвечающие критериям В и С.</p> <p>В. Боль имеет все нижеследующие характеристики:</p> <ol style="list-style-type: none"> длительность приступа боли от доли секунды до 2 минут²; высокая интенсивность³; подобная удару током, простреливающая, колющая или острая. <p>С. Провоцируется воздействием на триггерные точки⁴.</p> <p>Д. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.</p> <p>Примечания:</p> <p>¹ У некоторых пациентов боль может иррадиировать в другие ветви, но оставаться в пределах иннервации тройничного нерва.</p> <p>² Длительность боли может меняться со временем и становится все более длительной, однако в подавляющем большинстве случаев длится не более 2 минут.</p> <p>³ Со временем боль может стать более интенсивной.</p> <p>⁴ В анамнезе должны быть указания, что боль провоцируется простыми раздражителями, потому что часть приступов могут быть или казаться спонтанными. Лучшим доказательством, подтверждающим анамнез, может служить воспроизведение боли воздействием врача на триггерные точки. Однако такие действия не всегда возможно произвести из-за отказа самого пациента, неудобного анатомического местоположения и/или других факторов.</p>	400 мг/сут	[26–29]
Центральная постинсультная боль: 13.1.1 согласно МКГБ-3 [8]	<p>Описание: обычно односторонняя лицевая и/или головная боль с различной клинической картиной в части или всей краниоцервикальной области и сопутствующим нарушением чувствительности, вызванная инсультом в течение шести месяцев после его начала. Боль объясняется поражением периферических отделов тройничного и других черепно-мозговых или шейных нервов [8].</p> <p>Диагностические критерии [8]:</p> <p>А. Лицевая и/или головная боль, отвечающая критерию С.</p> <p>В. Произошел ишемический или геморрагический инсульт</p> <p>С. Доказательство причинно-следственной связи продемонстрировано двумя следующими критериями: Боль развилась в течение шести месяцев после инсульта; По данным нейровизуализации (чаще магнитно-резонансной томографии головного мозга) имеется сосудистое поражение в соответствующем отделе головного мозга.</p> <p>Д. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.</p>	200 мг/сут	[30–34]
Болевая форма диабетической нейропатии	<p>Симптомы могут варьировать в зависимости от того, какой тип волокон вовлечен в патологический процесс.</p> <p>Наиболее частыми ранними симптомами являются дизестезии (неприятные ощущения или жжение) и нейропатическая боль, которая носит жгучий, режущий, покалывающий или стреляющий характер (как разряд электрического тока); сопровождается парестезиями; присутствует в покое, в большей степени выражена в стопах и обычно усиливается по ночам [39, 40].</p> <p>Боль может сопровождаться повышением ответа на болевые стимулы (гипералгезия) и провоцироваться прикосновением (с носками, обувью и постельным бельем; аллодиния).</p> <p>В зоне боли могут наблюдаться трофические изменения кожи, подкожной клетчатки, волос, ногтей, нарушение мышечного тонуса или локальные вегетативные расстройства, связанные с одновременным поражением вегетативных волокон в составе периферических нервов [41].</p>	200–400 мг/сут (в среднем 250 мг/сут)	[35–38]
Другие варианты нейропатического болевого синдрома	<p>При рассеянном склерозе, в том числе, дизестезии, мышечные тонические болезненные спазмы;</p> <p>При ВИЧ. При травме спинного мозга</p>	200–400 мг/сут (в среднем 250–300 мг/сут)	[2, 42–44]

МКГБ-3 — международная классификация головной боли (3-е издание, 2018); SUNCT — *англ.* Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing, — кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъекцией конъюнктивы и слезотечением; SUNA — *англ.* Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache Attacks with cranial autonomic symptoms; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

для профилактической терапии различных вариантов мигрени с аурой (табл. 1), в том числе, труднокурабельных и резистентных к другим средствам превентивной терапии. Было показано достоверное снижение частоты приступов наполовину и более (с 4,2 до 0,7 в месяц) и продолжительности ауры уже после 6-ти месячного курса терапии ламотриджином при разных вариантах заболевания [9], в частности, у пациентов с базилярной мигренью [4, 10–13], семейной гемиплегической мигренью 1 и 2 типа [10, 14–16], мигренью с пролонгированной аурой и с типичной аурой без головной боли [11, 20]. В ряде случаев наблюдалось полное прекращение приступов: у пациентов с базилярной мигренью после курса ламотриджина в течение 12 месяцев их не наблюдалось в течение последующих 5 лет [12], а также у больных, не отвечающих на терапию другими лекарственными средствами [9, 20]. Таким образом, высокий потенциал эффективности и безопасности, низкий профиль возможных нежелательных явлений и небольшая стоимость курса терапии позволяют рассматривать ламотриджин как препарат выбора у пациентов с частыми приступами мигрени с аурой, с персистирующей аурой и выраженной дезадаптацией [11, 20].

Данные рандомизированных контролируемых исследований по профилактической терапии вестибулярной мигрени (ВМ) [17–19], характеризующейся мучительными приступами головной боли и умеренным или выраженным головокружением, продемонстрировали эффективность ламотриджина наряду с препаратами первой линии в виде урежения частоты приступов ВМ более чем наполовину, прекращения приступов и существенного уменьшения выраженности и частоты головокружения (с 18,1 до 5,4 дней в месяц) [17]. Следует отметить значительную приверженность пациентов с ВМ к проводимой терапии [18].

Высокий эффект профилактической терапии ламотриджином был неоднократно показан у пациентов с визуальным снегом, в клинической практике трудно поддающимся лечению и существенно снижающим качество жизни больных [4, 10, 20–23]. При лонгитудинальном наблюдении пациентов с визуальным снегом, получавших ламотриджин в качестве профилактической терапии, продемонстрирован выраженный эффект, сохраняющийся на протяжении несколько последующих лет, у 75–84 % больных [4, 10, 22].

Ламотриджин рассматривается как препарат первой линии и наиболее эффективное средство для терапии мучительных и труднокурабельных приступов SUNCT (*англ.* Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing — кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъекцией конъюнк-

тивы и слезотечением) и SUNA (*англ.* Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache Attacks with cranial autonomic symptoms) [24, 25].

В настоящее время продолжается поиск новых эффективных и безопасных средств для терапии хронической нейропатической боли, отличающейся рецидивирующим течением, частыми обострениями и возникновением побочных или нежелательных явлений на фоне терапии препаратами первой линии, а также снижением их эффективности в процессе длительного лечения. В европейских и американских клинических рекомендациях по терапии тригеминальной невралгии [26, 27] ламотриджин рассматривается как препарат второй линии, используемый при отсутствии эффекта или непереносимости карбамазепина или окскарбазепина, а также в комплексной терапии с препаратами первой линии при их недостаточном эффекте (табл. 1). В ряде исследований продемонстрирован эффект ламотриджина в терапии резистентной у 25–50 % пациентов тригеминальной невралгии [28, 29], а также его эффективность при лечении другого, сложного с точки зрения противоболевой терапии варианта центральной постинсультной боли [30–32; 34], в том числе, в виде уменьшения выраженности болевого синдрома наполовину и более, согласно визуальной аналоговой шкале [32]. Положительный опыт использования ламотриджина как инструмента противоболевой терапии накоплен при различных вариантах ХБС: при болевой форме диабетической полинейропатии [35–38], при хронической нейропатической боли при рассеянном склерозе, при постгерпетической невралгии, при нейропатии, обусловленной ВИЧ [2, 42] или связанной с повреждением спинного мозга [43], или иной этиологии [2].

Следует отметить, для пациентов, ежедневно принимающих различные препараты для лечения основного заболевания, наиболее предпочтителен длительный прием эффективных, безопасных и хорошо переносимых лекарственных средств с точки зрения минимизации возможных нежелательных и побочных эффектов. С другой стороны, снижение эффективности терапии препаратами первой линии в процессе длительного лечения, как и возникновение побочных или нежелательных явлений на фоне их приёма диктует необходимость комбинированной противоболевой терапии, в частности, сочетания габапентина, дулоксетина или amitриптилина с ламотриджином, имеющим минимальный риск межлекарственного взаимодействия. При плохой переносимости или отсутствии эффекта от терапии габапентином или карбамазепином, возможен переход на ламотриджин при постепенном снижении дозировки первоначального средства и увеличении суточной дозы ламотрид-

жина [2], в частности, при ведении пациентов с постгерпетической невралгией.

Одним из таких лекарственных средств является Ламитор® (Torrent Pharmaceuticals, Ltd), терапевтически эквивалентный оригинальному препарату (класс А — Orange Book, FDA). Ламитор® характеризуется хорошей переносимостью, не влияя на повседневное функционирование, эффективностью и шириной клинико-фармакологического спектра, с одной стороны, обладая антидепрессивным и противотревожным действием, а с другой стороны, возможностью применять его у детей с 3-х лет, у женщин в период беременности, у пожилых людей, в том числе, страдающих сахарным диабетом [46]. Все эти свойства представляются особо ценными в клиническом плане, поскольку позволяют эффективно и безопасно применять Ламитор® для фармакотерапии пациентов с разнообразными ХБС. Следует отметить, что медленное титрование лекарственного средства (увеличение дозы препарата на 25 мг в сутки каждые 1–2 недели) позволит минимизировать нежелательные явления при его применении, а рациональное использование препарата Ламитор® (адекватная суточная доза и необходимая продолжительность терапии) позволит полностью раскрыть весь его терапевтический потенциал.

Литература

- Boroujerdi A, Zeng J, Sharp K. et al. Calcium channel-2-delta-1 protein upregulation in dorsal spinal cord mediates spinal cord injury-induced neuropathic pain states // *Pain*. 2010. № 152 (3). P.649–655.
- Titlic M., Lukir J., Tonkic A. et al. Lamotrigine in the treatment of the pain syndromes and neuropathic pain // *BratislavskeliekarскеListy*. 2008. № 109(9). P.421–424.
- Kuzniecky R. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine and gabapentin in healthy adults // *Neurology*. 2002. № 58. P. 368–372.
- Lampic, Katsarava Z., Diener H.-C., Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura // *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*. 2005. № 76(12). P.1730–1732.
- Zheng C., Yang K., Liu Q. et al. The anticonvulsive drug lamotrigine blocks neuronal $\alpha_4\beta_2$ -nicotinic acetylcholine receptors // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010. №335(2). P.401–408.
- Yang R., Dunn J.F., Su D. et al. Lamotrigine inhibits TRESK regulated by G protein coupled receptor agonist // *The Journal of Neuroscience*. 2018. №367. P.368–375.
- Nolan S.J., Tudur Smith C., Weston J., Marson A.G. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review // *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2016. №11(11): CD001031.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia*. 2018. № 38.P.1–211.
- Buch D., Chabriat H. Lamotrigine in the prevention of migraine with aura: a narrative review // *Headache*. 2019. № 59 (8). P. 1187–1197.
- Pascual J., Caminero A.B., Mateos V. et al. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study // *Headache*. 2004. № 44 (10). P.1024–1028.
- Viana M., Afridi S. Migraine with prolonged aura: phenotype and treatment // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2018. № 391 (1). P.1–7.
- Cologno D., d'Onofrio F., Castriota O. et al. Basilar-type migraine patients responsive to lamotrigine: a 5-year follow-up // *Neurological Sciences*. 2013. № 34 (Suppl 1). P.S165–S166.
- Smeralda C.L., Gigli G.L., Janes F. et al. May lamotrigine be an alternative to topiramate in the prevention of migraine with aura? Results of a retrospective study // *BMJ Neurology Open*. 2020. №2. P.e000059.
- Liguori C., Albanese M., Sancenario G. et al. May a suspicious psychiatric disorder hide sporadic hemiplegic migraine? Genetic test as prompting factor for diagnosis // *Neurological Sciences*. 2013. №34. P.1845–1846.
- Pelzer N., Stam A.H., Carpay J.A. et al. Familial hemiplegic migraine treated by sodium valproate and lamotrigine // *Cephalalgia*. 2014. № 34.P.708–711.
- Camia F., Pisciotta L., Morana G. et al. Combined early treatment in hemiplegic attacks related to CACNA1A encephalopathy with brain oedema: Blocking the cascade? // *Cephalalgia*. 2017. № 37. P.1202–1206.
- Bisdorff A.R. Treatment of migraine related vertigo with lamotrigine an observational study // *Bulletin of the Medical Science Society of the Grand Duchy of Luxembourg*. 2004. № 2. P. 103–108.
- Zhang L., Wilson M., Yamagishi L. Lamotrigine as a prophylactic treatment for migraine-associated vertigo: A case series // *Neurology*. 2014. № 82(10 Suppl.). Poster 7.193.
- Dieterich M., Obermann M., Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo // *Journal of Neurology*. 2016. № 263(Suppl1). S82–89.
- Thissen S., Vos I.G., Schreuder T.H. et al. Persistent migraine aura: New cases, a literature review, and ideas about pathophysiology // *Headache*. 2014. № 54. P.1290–1309.
- Chen W.T., Fuh J.L., Lu S.R., Wang S.J. Persistent migrainous visual phenomena might be responsive to lamotrigine // *Headache*. 2001;41:823–825.
- Schankin C.J., Maniyar F.H., Digre K.B., Goadsby P.J. “Visual snow” – A disorder distinct from persistent migraine aura // *Brain*. 2014. №137. P.1419–1428.
- Traber G.L., Piccirilli M., Michels L. Visual snow syndrome: a review on diagnosis, pathophysiology, and treatment // *Current Opinion Neurology*. 2020. №33(1). P.74–78.
- Lambrou G., Stubberud A., Rantell K. et al. Medical treatment of SUNCT and SUNA: a prospective open-label study including single-arm meta-analysis // *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*. 2021. №92. P. 233–241.
- Lambrou G., Matharu M.C. SUNCT and SUNA: medical and surgical treatment // *Neurological Sciences*. 2013. №34 (Suppl 1). P.S75–81.
- Bendtsen L., Zakrzewska J.M., Abbott J. et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia // *European Journal of Neurology*. 2019. № 26(6). P.831–849.
- Gronseth G., Cruccu G., Alksne J. et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies // *Neurology*. 2008. №71(15). P.1183–1190.
- Alves T.C., Azevedo G.S., Carvalho E.S. [Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia: systematic review and meta-analysis] [in Portuguese] // *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2004. №54. P.836–849.
- Al-Quliti K.W. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options // *Neurosciences*. 2015. №20(2). P. 107–114.
- Finnerup N.B., Gottrup H., Jensen T.S. Anticonvulsants in central pain // *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2002. №3(10). P.1411–1420.
- Vestergaard K., Andersen G., Gottrup H. et al. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial // *Neurology*. 2001. №56(2). P. 184–190.
- Frese A., Husstedt I.W., Ringelstein E.B., Evers S. Pharmacologic treatment of central post-stroke pain // *Clinical Journal of Pain*. 2006. №22(3). P. 252–60.
- Kim J.S. Poststroke pain // *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009. №9. P. 711–721.
- Kalita J., Chandra S., Misra U.K. Pregabalin and lamotrigine in central poststroke pain: A pilot study // *Neurology India*. 2017. №65(3). P.506–511.
- Eisenberg E., Lurie Y., Braker C. et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study // *Neurology*. 2001. №57(3). P.505–509.
- Singleton J.R., Smith A.G., Russel J. et al. Polyneuropathy with impaired glucose tolerance: implication for diagnosis and therapy // *Current Treat Options in Neurology*. 2005. №7(1). P.33–42.
- Vinicius J., Tuchman M., Saferstein B. et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Pain*. 2007. № 128(1–2). P.167–179.
- Chong M.S., Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options // *Drugs*. 2007. №67(4). P.569–585.
- Malik R.A., Veves A., Tesfaye S. et al. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2011. №27(7). P.678–684.
- Freeman R., Baron R., Bouhassira D. et al. Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs // *Pain*. 2014. №155(2). P.367–376.
- Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2011. №27(7):620–628.
- Simpson D.M., McArthur J.C., Olney R. et al. Lamotrigine HIV neuropathy study team // *Neurology*. 2003. № 60(9). P.1508–1514.
- Finnerup N.B., Sindrup S.H., Bach F.W. et al. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial // *Pain*. 2002. №96(3). P.375–383.
- Kahveci O., Kahveci R., Gokce E.C. et al. Biochemical, pathological and ultrastructural investigation of whether lamotrigine has neuroprotective efficacy against spinal cord ischemia reperfusion injury // *Injury*. 2021. №52(10). P. 2803–2812.
- Ling H.-Q., Chen Z.-H., He L. et al. Comparative Efficacy and Safety of 11 Drugs as Therapies for Adults With Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Bayesian Network Analysis Based on 20 Randomized Controlled Trials // *Frontiers in Neurology*. 2022. №13. P.818522
- Инструкция по медицинскому применению препарата Ламитор®.

ЛАМИТОР®

ламотриджин 25, 50, 100 мг

 **torrent**
PHARMA

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ
селективный антиконвульсант нового поколения

*Равновесие
достижимо!*



- ✓ Патогенетическая терапия хронической нейропатической боли
- ✓ Доказанная эффективность профилактики мигрени с аурой
- ✓ Благоприятный профиль безопасности
- ✓ Не влияет на гормональный фон, имеет низкий тератогенный риск

... находка в клинической практике!



Производитель: Торрент Фармасьютикалс Лтд., Индия
Представительство в России:
Москва, ул. Новочеремушкинская, 61
Телефон: +7 (495) 258 5990
www.torrentpharma.ru

Производитель:
ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛТД.
Бадди 173205, Индия

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Облегчение острой боли в поясничной области и улучшение качества жизни пациентов, получающих Келтикан® Комплекс, в сравнении со стандартной терапией

Ан. Б. Данилов¹, О. В. Курушина², С. В. Прокопенко³, Ю. В. Каракулова⁴, Т. А. Щербаносова⁵, В. А. Широков⁶, С. Е. Чуприна⁷,
А. Н. Комаров⁸, Ю. М. Курганова⁹

¹ Кафедра неврологии, Федеральное Государственное Автономное учреждение высшего образования, Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Университет им. Сеченова), г. Москва, Россия

² Кафедра неврологии, Волгоградский Государственный Медицинский Университет, г. Волгоград, Россия

³ Кафедра неврологии, Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия

⁴ Кафедра неврологии, Пермский Государственный Медицинский Университет им. академика Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

⁵ Неврологическое отделение, Государственное учреждение здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия

⁶ Неврологическое отделение, неврологическая клиника, г. Екатеринбург, Россия

⁷ Неврологическое отделение, Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», г. Воронеж, Россия

⁸ Неврологическое отделение, Национальный центр социальной поддержки и реабилитационных технологий «Доверие» Российской Федерации, г. Москва, Россия

⁹ Неврологическое отделение, Центральная клиническая больница № 2 им. Н. А. Семашко, ООО «Российские железные дороги», г. Москва, Россия.

Abstract

Objective: Acute low back pain (LBP) affects more than half of the population at least once in their lifetime. The administration of a combination of pyrimidine nucleotides and vitamins has previously demonstrated therapeutic benefits for LBP. The present study aimed to evaluate the effectiveness and safety of a novel food supplement containing uridine monophosphate (UMP), vitamin B₁₂, and folic acid added to standard therapy in acute LBP without radiculopathy.

Methods: This prospective, multicenter, and observational study included 201 patients with acute LBP without radiculopathy, divided for standard treatment monotherapy (Group A) or combined with the food supplement (Group B). Pain (1–100 VAS), physical disability (Roland-Morris scale), clinical evolution (global impression [CGI] questionnaire), quality of life (EuroQol EQ-5D-5L questionnaire), and neurological status were measured.

Results: The reduction of VAS was higher in Group B (68 % vs. 42 %) and a statistically significant difference between groups was observed in the Roland-Morris Score (except for the first visit). The percentage of patients perceiving an absence of pain at the end of treatment and after therapy discontinuation was higher in Group B (55 % vs. 35 %, and 75 % vs. 47 %, respectively). Improved quality of life was also observed in the combined therapy group. No adverse events were reported.

Conclusion: The administration of UMP, vitamin B₁₂, and folic acid combination added to standard therapy decreased acute pain and physical disability, and improved quality of life. These effects persisted after drug discontinuation. Thus, high-dose nucleotides could have an important effect on the treatment of LBP without radiculopathy.

РЕЗЮМЕ

От острой боли в поясничной области (БПО) хотя бы раз в своей жизни страдает более половины мирового населения. Однако современных способов лечения недостаточно для надлежащего облегчения боли, главным образом, из-за побочных явлений. Предыдущие исследования показали потенциальную терапевтическую пользу комбинации уридина монофосфата, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты при БПО. Келтикан® Комплекс — пищевая добавка, содержащая молекулы, показавшие свою эффективность в восстановлении нервов после различных повреждений, а также способные уменьшать боль. Целью этого исследования была оценка эффективности и безопасности комбинации добавки Келтикан® Комплекс и стандартной терапии при острой БПО без радикулопатии в обычной клинической практике.

В это проспективное, многоцентровое, наблюдательное исследование последовательно включали пациентов с острой болью в поясничном отделе позвоночника без радикулопатии, обратившихся в медицинский центр в период с сентября 2018 г. по 2019 г. в России. Переменные эффективности включали боль (измерявшуюся по визуальной аналоговой шкале [ВАШ] 1–100), физическую нетрудоспособность (по шкале Роланда-Морриса), клиническую эволюцию (с помощью анкет для оценки общего клинического впечатления [ОКВ] пациентом и врачом), качество жизни (КЖ) [по анкете EuroQol EQ-5D-5L] и неврологический статус. В исследование также включили анализ безопасности.

Применение добавки Келтикан® Комплекс в дополнение к стандартной терапии в течение двух недель уменьшало острую боль, физическую нетрудоспособность и улучшало КЖ пациентов. Эти эффекты сохранились и после прекращения приема препарата.

Заключение: наши данные дают основания полагать, что нуклеотиды в высоких дозах могут оказывать значимый эффект при лечении острой боли в спине без радикулопатии. Важно, что пациентам с данным типом нейропатии может принести пользу пищевая добавка с хорошими показателями безопасности.

1. ВВЕДЕНИЕ

Острая боль в поясничной области (БПО) определяется как боль, мышечное напряжение или скованность, локализованная ниже границы ребер и выше нижних ягодичных складок, с иррадирующей или корешковой болью в ноге (ишиалгия) или без, длящаяся менее 6–12 недель [1]. Примерно 50–80 % людей испытывает БПО на протяжении своей жизни [2]. Несмотря на установленную терапевтическую

пользу одобренных и часто назначаемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), спазмолитиков и обезболивающих препаратов, все они связаны с риском побочных нежелательных явлений (НЯ) [3]. Таким образом, альтернативные средства лечения, включая пищевые добавки с хорошей переносимостью, принесли бы огромную пользу этой популяции. Кроме того, на данный момент число доступных препаратов, действующих на уровне периферических нервов и способствующих их физиологическому восстановлению, ограничено [4]. В настоящее время растет интерес к применению физиологических пиримидиновых нуклеотидов. Экспериментальные исследования показали выраженное повышение потребности в пиримидиновых нуклеотидах при повреждении периферических нервов [5, 6]. Кроме того, введение нуклеотидов уридина монофосфата (УМФ) и цитидина монофосфата значительно ускоряет регенерацию нервных путей после травм [7]. Кроме того, показано, что введение пиримидиновых нуклеотидов влияет на синтез нуклеиновых кислот и миелиновых оболочек, а также метаболические пути производства энергии [8]. Нервные клетки не способны к синтезу этих нуклеотидов из-за отсутствия резервов соответствующих ферментов [9]. Таким образом, особенно в периоды повышенной потребности, они зависят от эндогенного поступления пиримидиновых нуклеотидов, либо из пищевых продуктов, богатых нуклеотидами, либо из медицинских препаратов (или пищевых добавок), содержащих нуклеотиды [10].

Келтикан® Комплекс — пищевая добавка, содержащая УМФ, витамин В₁₂ и фолиевую кислоту, которые используются для восстановления поврежденных нервов при различных повреждениях периферической нервной системы [11]. Распространенные показания — полинейропатия разного происхождения, например, травматическая, вследствие радикулопатии, метаболическая (алкоголизм, диабет) или вирусная (герпесвирусная инфекция) [12]. Предыдущий опыт показал эффективность нуклеотидов для лечения БПО [13–18], кроме того, этот способ недорог [19]. Витамин В₁₂ должен поступать из экзогенных источников, так как он необходим организму человека. Для поддержания достаточного уровня в организме необходимо достаточное поступление и всасывание [20]. Общая эффективность нуклеотидов при периферических нейропатиях, вызывающих нейропатическую боль, также изучалась в исследованиях УМФ в сочетании с витаминами. В 2014 г. Negrao и соавт. [21] провели проспективное многоцентровое исследование с участием 212 пациентов с периферической нейропатией разного происхождения. Через два месяца лечения УМФ, фолиевой

кислотой и витамином В₁₂ наблюдали значительное снижение интенсивности боли, количества болезненных участков и степени иррадиации боли. Полинейропатия вследствие радикулопатии (в основном, ишиалгия) связана, главным образом, с хронической БПО. Предыдущие исследования показали выраженный обезболивающий эффект лечения уридином и его фосфатами уже на ранней стадии лечения (10–14 дней) [13–18]. Тем не менее, основное внимание было сосредоточено на регенерирующих эффектах пиримидина при заболеваниях нервов. Оценка боли и влияние на качество жизни (КЖ) и нетрудоспособность были дополнительными целями предыдущих исследований.

Целью этого исследования была оценка эффективности и безопасности комбинации УМФ в высоких дозах с витамином В₁₂ и фолиевой кислотой в сочетании со стандартной терапией при острой БПО без радикулопатии в обычной клинической практике.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Организация исследования

В это проспективное, многоцентровое, наблюдательное исследование последовательно включали пациентов с острой болью в поясничном отделе позвоночника без радикулопатии, обратившихся в медицинский центр в период с сентября 2018 г. по 2019 г. в России (регистрационный номер: FER-URI-2017-02). Всего в исследовании приняли участие восемь центров. Межцентровой изменчивости не обнаружено, и полученные результаты между центрами согласовывались. Плановое распределение пациентов в каждой группе было неслепым и нерандомизированным в соотношении 1:1, в соответствии с порядком естественного включения в исследование. Пациенты получали одну из следующих схем лечения в течение двух недель: стандартное лечение в форме монотерапии (группа А) или сочетание с добавкой Келтиан® Комплекс (группа В). Стандартное лечение включало лекарственную (НПВП, парацетамол, мышечные релаксанты) и нелекарственную терапию (физические упражнения и/или физиотерапию). Стандартное лечение (схему, дозы) подбирал терапевт в соответствии со стандартной клинической практикой. Добавка Келтикан® Комплекс состоит из УМФ (50 мг), витамина В₁₂ (3 мкг) и фолиевой кислоты (400 мкг). Пациенты получали по две капсулы добавки Келтикан® Комплекс трижды в сутки [11].

Пациенты выполнили скрининговый визит в 1-й день лечения (визит 1), последующие визиты через 1 и 2 недели после начала лечения (визиты 2 и 3, соответственно) и последний визит через две недели после окончания лечения (визит 4).

2.2. Исследуемая выборка

Критерии включения в исследование были следующими: мужчины и женщины; возраст от 18 до 85 лет; испытывающие неспецифическую острую боль в поясничной области как минимум 2 недели; оценка ≤ 6 по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли 1–10 [22]; и подписание информированного согласия. Пациентов со следующими характеристиками исключали из исследования: специфическая боль в спине; беременность; язва желудка и/или 12-перстной кишки; тяжелое заболевание печени или почек или любое другое серьезное заболевание; применение противосудорожных препаратов и антидепрессантов; интервенционные способы лечения; видимые изменения при МРТ (грыжа 6 мм, сдавление нерва диском, секвестрация); известная аллергическая реакция на любой компонент добавки Келтикан® Комплекс.

2.3. Конечные точки исследования

Переменные эффективности включали боль (измеряющуюся по ВАШ 1–100), физическую нетрудоспособность (по шкале Роланда-Морриса) [23], клиническую эволюцию (с помощью анкет для оценки общего клинического впечатления (ОКВ) пациентом и врачом) [24], КЖ (по анкете EuroQol EQ-5D-5L) [25] и неврологический статус. Все они оценивались в исходный момент, на первом визите (визит 1) и на второй неделе (визит 2) после начала лечения, а затем через 2–3 недели после его прекращения (эффекты отмены), за исключением КЖ, которое оценивали только во время активного периода. Оценка безопасности включала только описание НЯ и клинический и биохимический анализ крови.

2.4. Статистический анализ

Непрерывные переменные выражали как среднее, медиану, стандартное отклонение (СО) и межквартильный диапазон (МКД, т. е. 25–75-й процентиля); тогда как категориальные переменные выражали как абсолютные и относительные частоты. Оценивали статистическую значимость различий в показателях функционирования между группами и изменений критериев функционирования в группах пациентов на разных участках доверительного интервала. Следующие группы выбрали в качестве групп сравнения: а) пациенты с разными типами терапии (группа А или В), чтобы установить влияние типа терапии на динамику критериев эффективности; б) пациенты с тем же типом терапии на разных участках доверительного интервала — чтобы определить динамику изменений в критериях функционирования в пределах групп (сравнение показателей между визитами). Если пациентов делили на 2 или более групп в соот-

ветствии с критерием эффективности, для анализа использовали таблицы сопряжения и критерии Фишера и Пирсона. Динамику изменений в критериях функционирования описывали с помощью среднего и/или медианы различия показателя между визитами (Δ , «дельта») и выражали как абсолютные единицы и процент от исходного значения. Статистическую значимость изменений переменных в группах между визитами определяли с помощью парных версий соответствующих статистических критериев. Статистической значимостью считали $p < 0,05$. Для всех статистических расчетов использовали программное обеспечение SAS/SPSS.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включили 201 пациента, 90 получили стандартную терапию (группа А), а 111 — комбинированную терапию (группа В). Преобладали женщины (69,7 %), средний возраст 42,6 лет (СО 12,8). В целом медиана оценки интенсивности боли по ВАШ составила 73 (МКД 70–80), медиана оценки по шкале Роланда-Морриса составила 11 (МКД 7–16), а оценка по ВАШ EQ-5D — 30 (МКД 20–40). Статистических различий между группами не наблюдалось.

3.1. Конечные критерии эффективности Боли в спине

В обеих группах обнаружено клинически и статистически значимое снижение оценок по ВАШ на четырех визитах последующего наблюдения

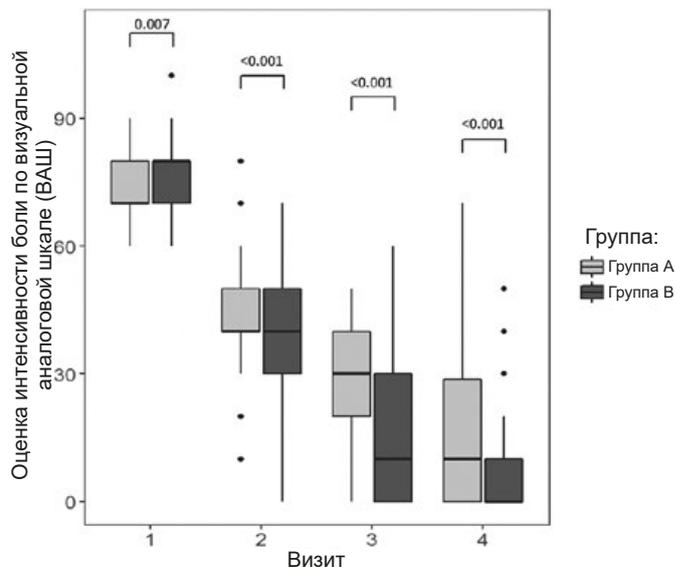


Рис. 1. Изменения интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале между визитами последующего наблюдения. Различия между группами вычисляли с помощью критерия Манна-Уитни

($p = 0,004$ в первый визит последующего наблюдения и $p < 0,001$ во время оставшихся визитов (рис. 1). В группе В снижение оценки по ВАШ было выше, чем в группе А: во время третьего визита медианная оценка составила 10 в сравнении с 30, соответственно. Эффект сохранялся 1–2 недели после отмены препарата. В группе В боль отсутствовала у 68 % пациентов. В противоположность этому, в группе А во время четвертого визита боль отсутствовала всего у 42 % пациентов (рис. 2).

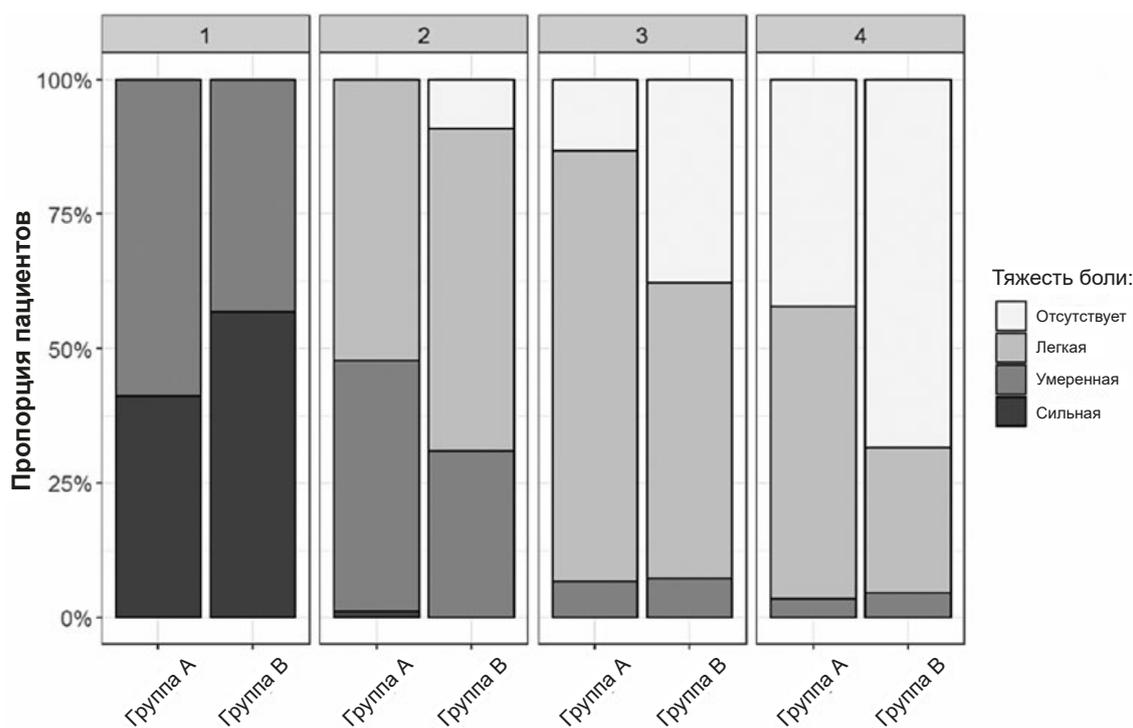


Рис. 2. Распределение пациентов с учетом оценок интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале при каждом визите между группами

Физическая нетрудоспособность при боли в поясничной области

При оценке по Роланду-Моррису обнаружено статистически значимое различие между группами при всех визитах последующего наблюдения (рис. 3). В обеих группах обнаружено клинически и статистически значимое снижение значений показателя между визитами ($p < 0,001$). В группе В эффективность снижения оценки по шкале Роланда-Морриса была выше, чем в группе А: во время третьего визита медианная оценка составила 2 в сравнении с 4, соответственно.

Общее клиническое впечатление пациента

Во время второго визита последующего наблюдения не было обнаружено значимых различий в ОКВ между группами ($p > 0,05$). Во время третьего и четвертого визитов были обнаружены статистически значимые различия между группами ($p = 0,006$ и $p < 0,01$, соответственно). В конце терапии (на третьем визите) об отсутствии боли сообщили 55 % пациентов в группе В и 35 % пациентов в группе А (разница между группами была статистически значимой: точный критерий Фишера, $p = 0,026$) (рис. 4). Эффект сохранялся после прекращения приема препарата

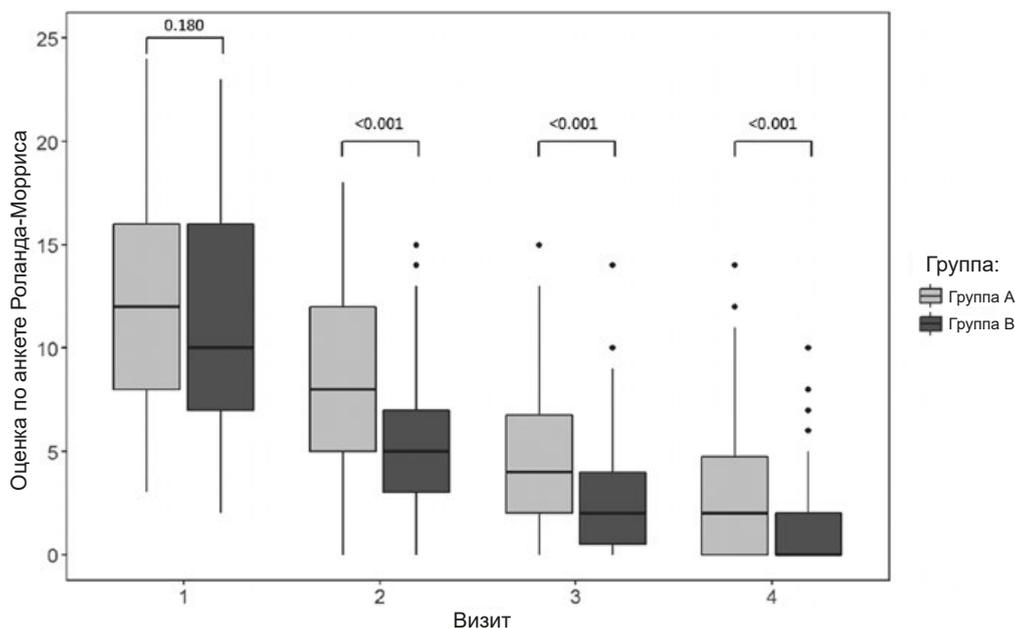


Рис. 3. Изменения значений оценки по шкале Роланда-Морриса при визитах последующего наблюдения. Различия между группами вычисляли с помощью критерия Манна-Уитни

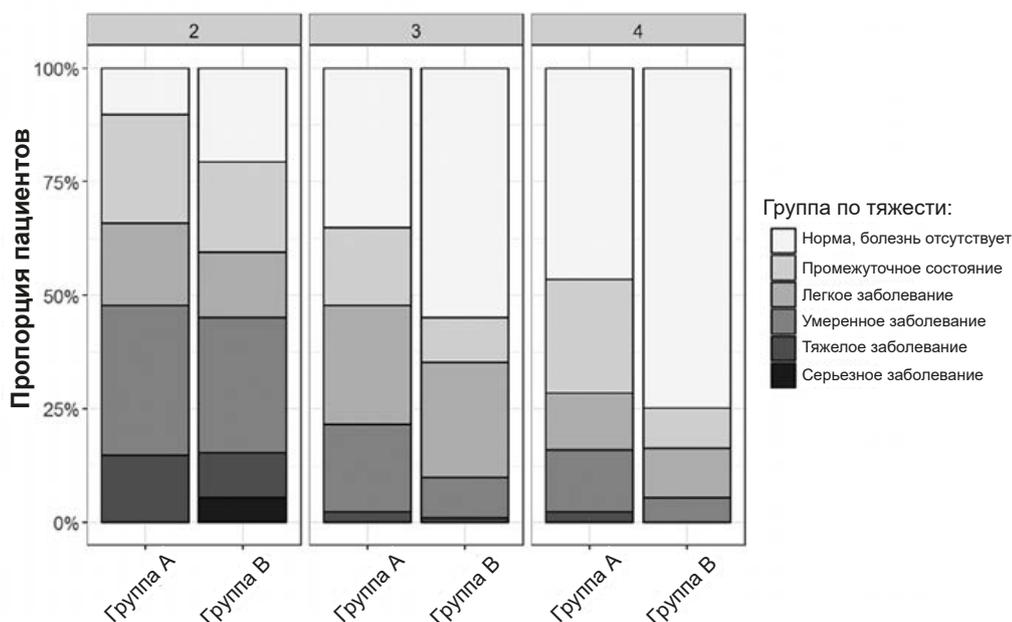


Рис. 4. Распределение пациентов с учетом тяжести по шкале Роланда-Морриса при визитах последующего наблюдения

(на четвертом визите). Об отсутствии боли сообщили 75 % пациентов в группе В и 47 % пациентов в группе А (точный критерий Фишера, $p < 0,001$).

Общее клиническое впечатление врачей

Во время всех визитов показаны статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p = 0,004$ для каждого визита, соответственно). Отсутствие улучшения или ухудшение после завершения терапии (на третьем визите) наблюдали у 5 % пациентов из группы В и 2 % из группы А (статистически незначимое различие: точный критерий Фишера, $p = 0,39$) (рис. 5). После отмены препарата улучшения не наступило у 6 % пациентов в группе В и 2 % в группе А (статистически незначимое различие: точный критерий Фишера, $p = 0,3$) (рис. 5).

Качество жизни

Сравнение показателей EQ-5D между первым и третьим визитами последующего наблюдения в каждой группе показало значительное улучшение по всем из них (критерий Уилкоксона, $p < 0,001$). Чтобы провести межгрупповое сравнение, каждую группу делили на 2 подгруппы в соответствии с природой изменения параметра (улучшение / отсутствие улучшения или ухудшение) между первым и третьим визитами. Описательная часть EQ-5D-5L не показала каких-либо статистически значимых различий в каком-либо из показателей между первым и третьим визитами. Однако при анализе части анкеты с ВАШ наблюдалось четкое статистически значимое различие между визитами 3 и 1 (среднее изменение оцен-

ки: 39,2 в группе А, в сравнении с 51,7 в группе В, $p < 0,001$). Лучшие показатели функционирования по шкале EQ-5D ВАШ обнаружены в группе В (рис. 6).

Неврологический статус

Оценка изменений в общем неврологическом статусе показала, для каждого оценивавшегося симптома (болезненность остистых отростков, болезненность поясничных мышц, амплитуда движения в поясничном отделе, сухожильные рефлексы и синдром Ласега), значительно большее число пациентов с положительной динамикой с первого по четвертый визиты в группе В и значительно меньшее число пациентов с отрицательной динамикой, за исключением сухожильных рефлексов и синдрома Ласега.

3.2. Анализ безопасности

Измеряли параметры артериального давления и частоты сердечных сокращений, при этом не обнаружено статистически значимых различий между группами и в пределах групп при всех визитах (критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$). Значительных отклонений при общем и биохимическом анализе крови не обнаружено. Также в исследовании не наблюдалось НЯ.

4. ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты показали, что применение добавки Келтикан® Комплекс в дополнение к стандартной терапии на протяжении двух недель снижает острую боль у пациентов с болью в спине без радикулопатии и повышает КЖ пациентов.

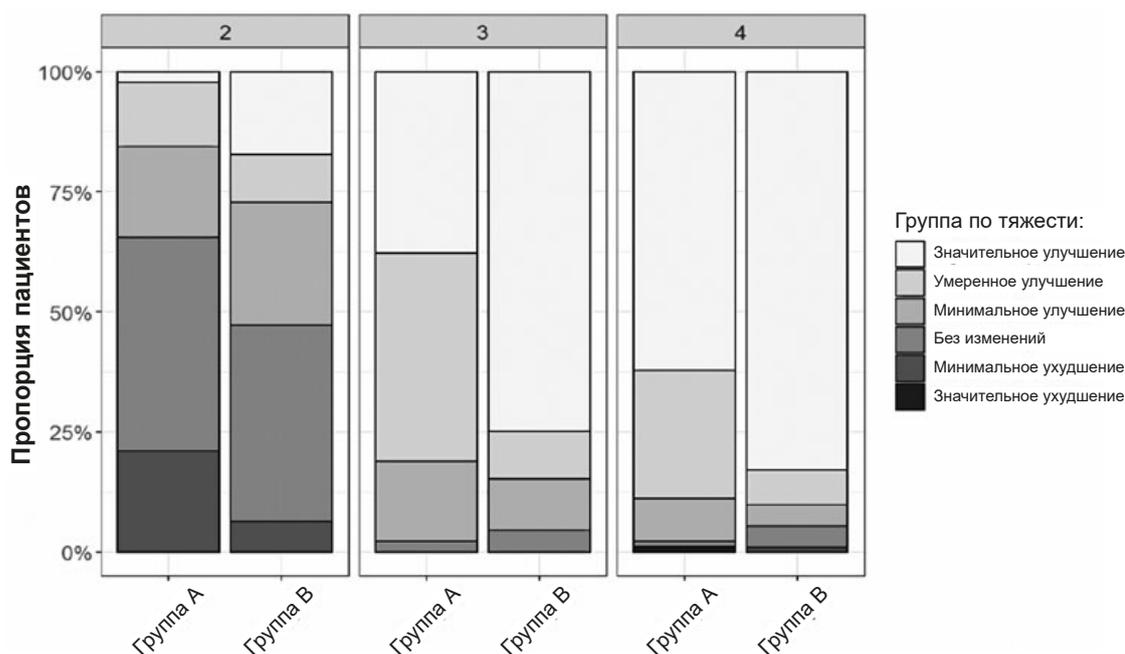


Рис. 5. Распределение пациентов с учетом улучшения или ухудшения по шкале Роланда-Морриса при визитах последующего наблюдения

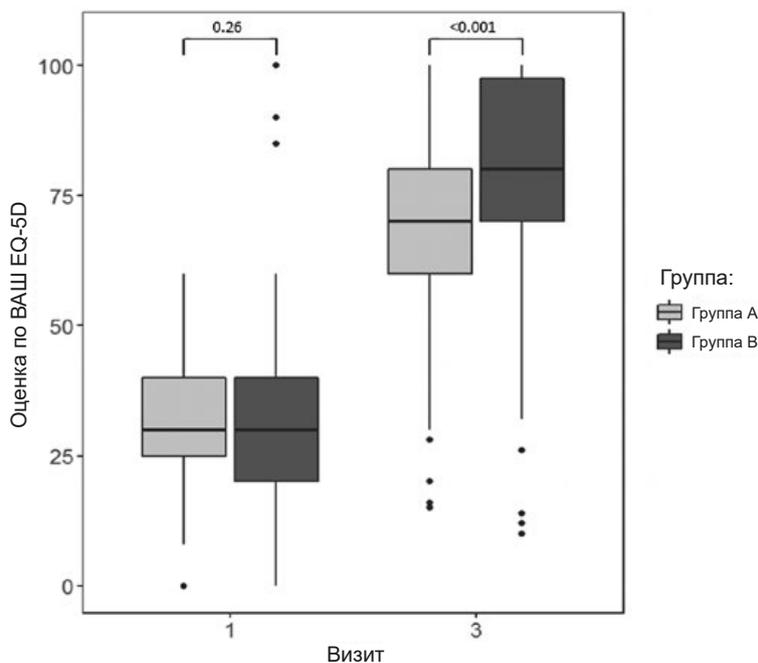


Рис. 6. Изменения значения по визуальной аналоговой шкале EQ-5D при визитах последующего наблюдения
Различия между группами вычисляли с помощью критерия Манна-Уитни

Эти эффекты сохраняются и после прекращения приема препарата. Результаты согласуются с данными других исследований уридина (в форме монотерапии или в сочетании с другими нуклеотидами) при других нейропатиях [25–32]. Также необходимо подчеркнуть пользу пищевых добавок для лечения болезненных нейропатий. Противосудорожные препараты и антидепрессанты — препараты первой линии при нейропатиях такого типа, когда хирургическое вмешательство невозможно или в нем нет необходимости [33]. Оба способа лечения показали выраженное облегчение боли, однако имели некоторые ограничения (риск НЯ или отсутствие эффекта при повреждении нерва). И наоборот, уридин и цитидин показали положительный эффект при болезненных нейропатиях без значимых НЯ и, важнее всего, некоторые улучшения электромиографических параметров, говорящие о возможном регенерирующем эффекте. Это может быть важно для лечения болезненных нейропатий. Наши результаты подкрепляют наблюдение, что нуклеотиды, такие как уридин, играют важную роль в восприятии боли. В соответствии с этими результатами Negrao и соавт. показали, что применение нуклеотидов в сочетании со стандартным лечением позволяет снизить потребность в сопутствующих обезболивающих [30]. В другом исследовании Negrao и соавт. [31] также было показано благоприятное действие сочетания уридина, нуклеотидов, фолиевой кислоты и витамина B_{12} при периферических нейропатиях. И наконец, наблюдательное исследо-

вание Povedano и соавт. [32] показало, что сочетание нуклеотидов, фолиевой кислоты и витамина B_{12} облегчало боль, связанную с синдромом запястного канала. Хотя исследования несравнимы, они подкрепляют данные о важной роли пиримидиновых нуклеотидов в лечении поврежденных нервов и облегчении боли. Хорошая воспроизводимость, наблюдавшаяся в других исследованиях нуклеотидов, отмечена также в нашем исследовании, НЯ не выявлено. Тем не менее, необходимо запланировать контролируемые исследования для подтверждения этих данных.

Важно отметить, что это первое исследование высоких доз уридина при патологиях данного типа (50 мг уридина в сутки). Исследований с подбором дозы нуклеотидов до настоящего времени не проводилось, однако зависимость ответа от дозы вероятна. Хорошие показатели безопасности продукта по результатам других исследований позволили изучить высокие дозы в настоящем исследовании. И все же, рекомендуется провести четкое исследование с подбором дозы, чтобы найти оптимальные дозы уридина при нейропатиях данного типа.

Наиболее важным ограничением этого исследования является его наблюдательный план, так как разные переменные могли значимо повлиять на окончательные результаты. Также следует учитывать высокий плацебо-эффект, наблюдаемый в исследованиях боли. Однако выраженное влияние на большинство переменных в группе активного препарата подкрепляет наши результаты.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши данные дают основания полагать, что нуклеотиды в высоких дозах могут оказывать значимый эффект при лечении острой боли в спине без радикулопатии. Важно, что пациентам с данным типом нейропатии может принести пользу пищевая добавка с хорошими показателями безопасности. Для подтверждения настоящих результатов необходимы дальнейшие долговременные исследования в больших когортах пациентов.

Благодарности: Мы хотели бы поблагодарить Наталию Удовенко, Хосе Луиса Лоренцо и Анну Молине за клиническую, научную и редакторскую поддержку этой публикации.

Конфликт интересов: Нет.

Финансирование: Это исследование финансировалось Ferrer International S.A.

Литература

1. Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ*. 2006;332(7555):1430-1434. doi: 10.1136/bmj.332.7555.1430.
2. Rubin DI. Epidemiology and risk factors for spine pain. *Neurol. Clin.* 2007;25(2):353-371. doi: 10.1016/j.ncl.2007.01.004.
3. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010;24(2):121-132. doi: 10.1016/j.bpg.2009.11.005.
4. Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: Differential diagnosis and management. *Am. Fam. Physician.* 2010;81(7):887-892.
5. Peres-Serra J, Grau-Veciana JM, Barraquer-Bordás L. Therapeutic results of an association of CMP, UTP and vitamin B12 in 50 cases of peripheral neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 1967;6(64).
6. Zimmermann H. Biochemistry, localization and functional roles of ecto-nucleotidases in the nervous system. *Prog. Neurobiol.* 1996;49(6):589-618. doi: 10.1016/0301-0082(96)00026-3.
7. Wattig B, Schalow G, Madauss M, Heydenreich F, Warzok R, Cervós-Navarro J. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides—electroneurophysiological and morphometrical investigations. *Acta. Histochem. Suppl.* 1992;42:333-339.
8. Santos TS, Ludgero AL, Fernandes Monteiro de Melo A, Dias de Oliveira e Silva E, Amorim Gomes AC. Experimental study of Nucleo C.M.P in nervous regeneration. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac. Camaragibe.* 2009;9:93-98.
9. Sastry PS. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. *Prog. Lipid. Res.* 1985;24(2):69-176. doi: 10.1016/0163-7827(85)90011-6.
10. Garbay B, Heape AM, Sargueil F, Cassagne C. Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Prog. Neurobiol.* 2000;61(3):267-304. doi: 10.1016/S0301-0082(99)00049-0.
11. Keltican Complex® SmPC. Ferrer International S.A. Available from: <https://www.ferrer.com/en/node/390> [Last accessed: 03/30/2022].
12. Löffler M, Fairbanks LD, Zameitat E, Marinaki AM, Simmonds HA. Pyrimidine pathways in health and disease. *Trends. Mol. Med.* 2005;11(9):430-437. doi: 10.1016/j.molmed.2005.07.003.
13. Goldberg H, Mibielli MA, Nunes CP, Goldberg SW, Buchman L, Mezitis SG, et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J. Pain. Res.* 2017;10:397-404. doi: 10.2147/JPR.S123045
14. Hedding-Eckerich M. Treatment of peripheral nerve damage with pyrimidine nucleotides. Results of a retrospective analysis of data on more than 2,000 outpatient cases. *Der. Allgemeinarzt.* 2001;16, 23.
15. Lärm G, Rückert U, Hedding-Eckerich M. Neurotropic nutrients promote recovery after intervertebral disc operations. *Extracta orthopaedica.* 2008;2:44-45.
16. Lauretti GR, Omais M, Pereira AC, Leocádia de Mattos A. [Clinical evaluation of the cytidine-uridine-hydroxocobalamin complex as adjuvant in the management of the chronic neuropathic low back pain] *Coluna.* 2005;3:73-76.
17. Liebau C, Koch H, Merk HR. Accelerated pain reduction after treatment with uridin-5'-monophosphate in acute lumbago. *Orthopädische Praxis.* 2003;39:320-324.
18. Mibielli MA, Nunes CP, Cohen JC, Scussel AB Jr, Higashi R, Bendavit GG, et al. Treatment of acute, non-traumatic pain using a combination of diclofenaccholestyramine, uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2010;53:5-12.
19. Heinen-Kammerer T, Motzkat K, Rychlik R. Treatment of lumbar syndrome. Positive analysis of the cost/benefit ratio of a drug for treating neuropathic complaints. *Orthopädie & Rheuma.* 2001; 45170.
20. Allen LH, Miller JW, de Groot L. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J. Nutr.* 2018;148(suppl_4):1995-2027. doi: 10.1093/jn/nxy201.
21. Negrão L, Almeida P, Alcino S, Duro H, Libório T, Melo Silva U et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of
22. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol. Med.* 1988;18(4):1007-1019. doi: 10.1017/s0033291700009934.
23. Roland M, Morris R. A study of the natural history of low-back pain. Part II: development of guidelines for trials of treatment in primary care. *Spine.* 1983; 8(2):145-150. doi: 10.1097/00007632-198303000-00005.
24. Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.
25. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual. Life. Res.* 2011;20(10):1727-1736. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x.
26. Gallai V, Mazzotta G, Montesi S, Sarchielli P, Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. *Acta. Neurol. Scand.* 1992;86(1):3-7. doi: 10.1111/j.1600-0404.1992.tb08045.x
27. Müller D. Treatment of neuropathic pain syndrome: results of an open study on the efficacy of a pyrimidine nucleotide preparation. *Fortschr. Med. Orig.* 2002;120(4):131-133.
28. Negrão L, Nunes P. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain. Manag.* 2016;6(1):25-29. doi: 10.2217/pmt.2018-0050.
29. Povedano M, Martínez Y, Tejado A. Observational pilot study of patients with carpal tunnel syndrome treated with nucleocytidine monophosphate forte. *Pain. Manag.* 2019;9(2):123-129. doi: 10.2217/pmt-2018-0050.
30. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Neurol.* 2015;14(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.

Эффективность применения комбинации уридина монофосфата, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ (Келтикан® Комплекс) при хронической боли в поясничной области в результате радикулопатии

Ан. Б. Данилов¹, О. В. Курушина², С. В. Прокопенко³, Ю. В. Каракулова⁴, Т. А. Щербаносова⁵, В. А. Широков⁶, С. Е. Чуприна⁷, А. Н. Комаров⁸, Ю. М. Курганова⁹

¹ Кафедра неврологии, Федеральное Государственное Автономное учреждение высшего образования, Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Университет им. Сеченова), г. Москва, Россия

² Кафедра неврологии, Волгоградский Государственный Медицинский Университет, г. Волгоград, Россия

³ Кафедра неврологии, Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия

⁴ Кафедра неврологии, Пермский Государственный Медицинский Университет им. академика Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

⁵ Неврологическое отделение, Государственное учреждение здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия

⁶ Неврологическое отделение, неврологическая клиника, г. Екатеринбург, Россия

⁷ Неврологическое отделение, Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», г. Воронеж, Россия

⁸ Неврологическое отделение, Национальный центр социальной поддержки и реабилитационных технологий «Доверие» Российской Федерации, г. Москва, Россия

⁹ Неврологическое отделение, Центральная клиническая больница № 2 им. Н. А. Семашко, ООО «Российские железные дороги», г. Москва, Россия.

Abstract

Objective: Pyrimidine nucleotides have been demonstrated to enhance nerve regeneration and pain relief in peripheral neuropathies. The study aimed to evaluate the effectiveness and safety of the use of a combination of uridine monophosphate (UMP), folic acid, and vitamin B₁₂ in patients with chronic lumbar pain due to radiculopathy (CLPR) from a clinical daily practice perspective.

Methods: An open-label, prospective, comparative, non-randomized multicenter Russian study

included patients with CLPR. Group A received only standard treatment and Group B also received the food supplement Keltican® Complex (UMP, folic acid, and vitamin B₁₂) for 8 weeks. Efficacy, inter, intra-comparisons and adverse events were evaluated. The primary endpoint was the reduction of pain intensity measured by the Visual Analog Scale (VAS). Secondary endpoints were complementary pain measures by using the Roland-Morris questionnaire and Sciatica Bothersomeness Index (SBI).

Results: A significantly greater decrease in pain intensity (VAS mean), in Roland-Morris questionnaire, and SBI values was observed in the active group compared to control ($p < 0.001$). In clinical examination, a greater reduction in symptoms severity and a significant improvement in morbidity of spinous process and tendon reflexes was observed in Group B. Also, greater improvement in EQ-5D VAS was noticed. The food supplement was well tolerated, and no significant differences in the severity of side effects between groups were observed.

Conclusion: The addition of a combination of uridine nucleotide, folic acid, and vitamin B12 to standard therapy could improve the management of CLPR and reduce neurological symptoms while having a good safety profile.

Резюме

Цель: пиримидиновые нуклеотиды показали свою способность к усилению регенерации нервов и облегчению боли при периферических нейропатиях. Исследование проведено для оценки эффективности и безопасности применения комбинации уридина монофосфата (УМФ), фолиевой кислоты и витамина В₁₂ для пациентов с хронической болью в поясничной области в результате радикулопатии (ХБПР) с точки зрения повседневной клинической практики.

Методы: Открытое, проспективное, сравнительное, нерандомизированное многоцентровое исследование в России с участием пациентов с ХБПР. Группа А получала только стандартное лечение, а группа В также получала пищевую добавку Келтикан® Комплекс (УМФ, фолиевая кислота и витамин В₁₂) в течение 8 недель. Оценивали эффективность, результаты сравнения между группами и в пределах группы и нежелательные явления. Основной конечной точкой было снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Дополнительными конечными точками были дополнительные параметры боли, определяемые с помощью анкеты Роланда-Морриса и индекса ишиаса (SBI).

Результаты: в группе активного лечения по сравнению с контрольной обнаружено значительно более выраженное снижение интенсивности боли (средняя оценка по ВАШ), оценок по анкете Роланда-Морриса и значений SBI ($p < 0,001$). При клиническом осмотре в группе В наблюдалось более выраженное снижение тяжести симптомов, значительное снижение патологии остистых отростков и улучшение сухожильных рефлексов. Кроме того, отмечено более выраженное улучшение по ВАШ EQ-5D. Пищевая добавка хорошо переносилась, и между группами не наблюдалось значимых различий в тяжести побочных явлений.

Заключение: добавление сочетания уридинового нуклеотида, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ к стандартной терапии может улучшить лечение ХБПР и снизить неврологические симптомы при хороших показателях безопасности.

ВВЕДЕНИЕ

Радикулопатия — клиническое состояние, характеризующееся набором симптомов в результате механических и/или воспалительных повреждений нервных корешков [1]. Это распространенная нейропатия, которая может сопровождаться или не сопровождаться болью [2]. Другие симптомы — онемение и слабость, однако, они варьируют в зависимости от тяжести и пораженных нервных корешков [1, 2]. Болезненные радикулопатии в пояснично-крестцовом отделе — один из самых распространенных типов боли в поясничной области (БПО) [3]. Повреждения межпозвонковых дисков и дегенеративные процессы, поражающие корешки поясничных нервов — самые распространенные причины пояснично-крестцовой радикулопатии [1]. Повреждения межпозвонковых дисков и дегенеративные процессы в позвоночнике — самые распространенные причины пояснично-крестцовой радикулопатии. Однако болезненная радикулопатия также может развиваться в результате травмы, опухоли, опухолевого менингита, инфекций, кровоизлияния или ишемии, сахарного диабета, ревматоидного артрита или ятрогенного повреждения, например, в результате инъекций или хирургического вмешательства [4].

По оценкам, распространенность пояснично-крестцовой радикулопатии среди пациентов составляет от 3 до 5 % [5]. Частота корешковых симптомов у пациентов с БПО варьирует от 12 до 40 %. Альтернативный распространенный термин для поясничной радикулопатии — ишиас, который описывает характерный тип боли в задней части бедер и иногда в голени и стопе, иррадиирующей вдоль седалищного нерва [3, 6]. Частота ишиаса достигает пика на четвертом десятилетии жизни, частота возникновения в течение жизни составляет от 10 % до 40 %, а частота в год оценивается как 1–5 % [7]. БПО считается хронической, если присутствует более трех месяцев [2]. Недавние исследования показали высокую частоту хронической формы от 40 до 44 % [8].

Дифференциальный диагноз нейропатической боли при хронической БПО, которую все чаще считают смешанными болевыми симптомами, включающими как ноцицептивные, так и нейропатические компоненты, сложен [3]. Недавняя работа дает основания полагать, что хроническая БПО со значительным нейропатическим компонентом диагностируется недостаточно эффективно [9, 10]. Пациенты

с болезненной радикулопатией часто описывают вызываемые неприятные ощущения режущей или электрической боли [11]. Нейропатический компонент хронической БПО сложно лечить [3].

Препараты, применяющиеся для лечения хронической БПО, включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол для ноцицептивного компонента, а также антидепрессанты и противосудорожные средства, помимо прочего, для нейропатического компонента [3]. Однако они не лишены ограничений. Менее половины пациентов с хронической БПО получает клинически значимое облегчение боли при помощи препаратов для приема внутрь [3, 12]. Кроме того, у всех из них разный характер побочных явлений и взаимодействий, и лечение требует внимательного наблюдения терапевта [12].

Различные дополнительные средства, включая пищевые добавки, применяются примерно в 50 % случаев периферических нейропатий [13]. Пиримидиновые нуклеотиды, такие как производные уридина и цитидина, отдельно или в сочетании с витаминами — это субстраты с восстановительным и защитным действием на нервные волокна, которые можно рассмотреть в качестве дополнения к стандартной терапии, учитывая их безопасность [14]. Экспериментальные исследования показали, что потребность в пиримидиновых нуклеотидах значительно повышается при повреждении нервов, и что применение уридина и цитидина монофосфата значительно ускоряет регенерацию нервной ткани [15, 16]. Кроме того, уридиновые нуклеотиды, по-видимому, играют важную роль в регуляции передачи болевых импульсов в спинном мозге [17, 18].

Клинические исследования уридиновых и цитидиновых нуклеотидов подтвердили их благоприятное действие у пациентов с различными нейропатиями, показав не только уменьшение боли и других симптомов, но и улучшение функции без проблем безопасности [19–37]. Однако данные об их эффекте при ХБПР по-прежнему скудны.

Целью нашего исследования была оценка эффективности и безопасности применения пищевых добавок, содержащих сочетание уридина монофосфата (УМФ), фолиевой кислоты и витамина В₁₂, для лечения пациентов с ХБПР с точки зрения повседневной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

План исследования

Это было открытое, проспективное, многоцентровое, сравнительное, нерандомизированное исследование, проведенное в России с участием пациентов с ХБПР (регистрационный номер: FER-URI-2017-01).

При скрининге, когда пациентов включали в исследование, их последовательно зачисляли в две группы (50/50): группу А, которая получала только стандартное лечение в течение 8 недель; и группу В, которая получала пищевую добавку с товарным знаком Келтикан® Комплекс (Ferrer International S.A.) по одной капсуле в день в дополнение к стандартному лечению в течение 8 недель. Каждая капсула содержала 80 мг УМФ, 3 мкг витамина В₁₂, 400 мкг фолиевой кислоты и вспомогательные вещества (154 мг; микрокристаллическая целлюлоза [МКЦ, материал сердцевин], гидроксипропилметилцеллюлоза [оболочка капсул], стеарат магния, гидрат диоксида кремния и красный оксид железа). Стандартная терапия могла включать НПВП, парацетамол, мышечные релаксанты и нелекарственную терапию, такую как лечебная физкультура или физиотерапия, в соответствии с клиническими критериями. В исследование включали пациентов, страдавших от ХБПР (подтвержденной магнитно-резонансной томографией [МРТ]) не менее 3 месяцев с интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) не менее 6 баллов; длительность последнего эпизода боли должна быть не менее одной недели; и пациенты должны были подписать информированное согласие перед включением в исследование. Критерии исключения были следующими: специфическая боль в спине в результате онкологического заболевания, инфекции или травмы; беременность; язва желудка и/или 12-перстной кишки; серьезное заболевание печени или почек; другие серьезные заболевания; прием противосудорожных препаратов и антидепрессантов; лечение интервенционными методами; известная аллергия на любой компонент Келтикан® Комплекс; неспособность или нежелание дать письменное информированное согласие или следовать протоколу. Пациентам назначали пять визитов, в начале лечения и раз в 2 недели до завершения лечения (через 2, 4, 6 и 8 недель после начала лечения). Пациента считали выбывшим / преждевременно прекратившим участие в исследовании, если его участие прерывалось до проведения необходимых визитов / оценок. Причинами выбывания / преждевременного прекращения участия могли быть нежелательные реакции, непереносимость добавки Келтикан® Комплекс, решение исследователя или желание участника.

Конечные точки исследования

Основной конечной точкой было снижение интенсивности боли по ВАШ с первого наблюдения (до начала приема добавки Келтикан® Комплекс) до последнего наблюдения (через 8 недель). Прочие дополнительные меры боли включали оценку боли и связанных функциональных нарушений с помо-

щью анкеты Роланда-Морриса и оценку радикулопатии с помощью индекса ишиаса (SBI). Также проводились клиническое неврологическое обследование (CNE) и оценка общего клинического впечатления (CGI) для оценки эффективности лечения пациентом и терапевтом по 5-балльной системе. И наконец, оценивали влияние на качество жизни по анкете EQ5D-5L. За всеми пациентами наблюдали на предмет любых нежелательных явлений (НЯ).

Исследование было предварительно одобрено местным независимым комитетом по этике в частном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Институт междисциплинарной медицины» и проводилось в соответствии с Международной конференцией по гармонизации и Хельсинкской декларацией, а также законодательством России. Учитывая поисковую природу исследования, размер выборки не вычисляли.

Статистический анализ

Для оценки эффективности лечебных мероприятий выполняли два типа сравнений: во-первых, внутригрупповое сравнение для определения динамики изменений критериев эффективности в пределах групп (сравнение показателей между визитами) и, во-вторых, межгрупповое сравнение (А — стандартная терапия, В — стандартная терапия и Келтикан® Комплекс), чтобы установить влияние типа лечения на динамику критериев эффективности. В связи с этим, для анализа внутри- и межгрупповых различий использовали непараметрические статистические ме-

тоды (критерий Манна-Уитни, критерий Уилкоксона, критерий Крускала-Уоллиса). Если пациентов делили на 2 или более групп в соответствии с критерием эффективности, для анализа использовали таблицы сопряжения и критерии Фишера и Пирсона. Динамику изменений в критериях функционирования описывали с помощью среднего и/или медианы различия показателя между визитами (Δ , «дельта») и выражали как абсолютные единицы и процент от исходного значения. Уровнем значимости для всех статистических критериев считали 0,05 (5 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики

В целом в исследовании приняли участие 99 пациентов: 33 мужчины и 66 женщин, средний возраст 51,6 лет (от 29 до 79). Статистических различий между группами не наблюдалось.

Визуальная аналоговая шкала.

Результаты показывают, как снизилась интенсивность боли в обеих группах во время исследования: средняя оценка по ВАШ снизилась с 73,9 до 25,6 в группе А и с 72,8 до 10,3 в группе В. Снижение в группе В было значительно больше с 4 визита (6 недель) до конца исследования (критерий Манна-Уитни: $p < 0,001$) (рис. 1). Среднее снижение оценки по ВАШ через 8 недель составило 62,5 (85,8 %) в группе В и 48,4 (65,4 %) в группе А. В обеих группах пациентов отмечено статистически значимое снижение оценки по ВАШ между визитами ($p < 0,001$).

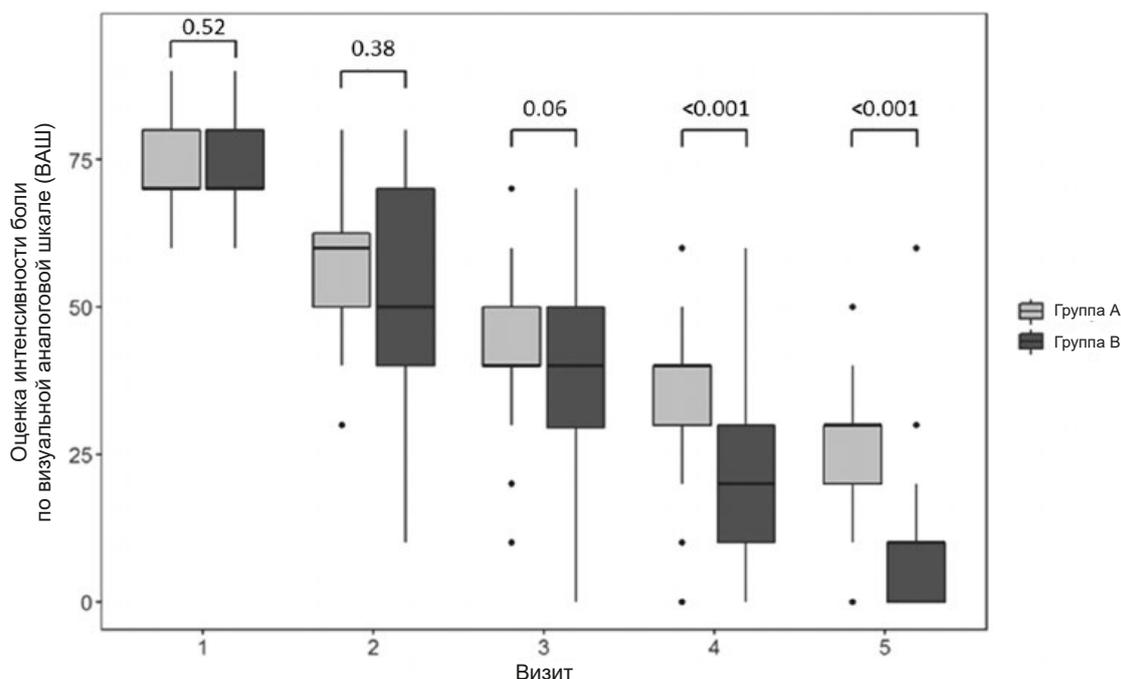


Рис. 1. Схема изменений интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по визитам (дано значение p для критерия межгрупповых различий).

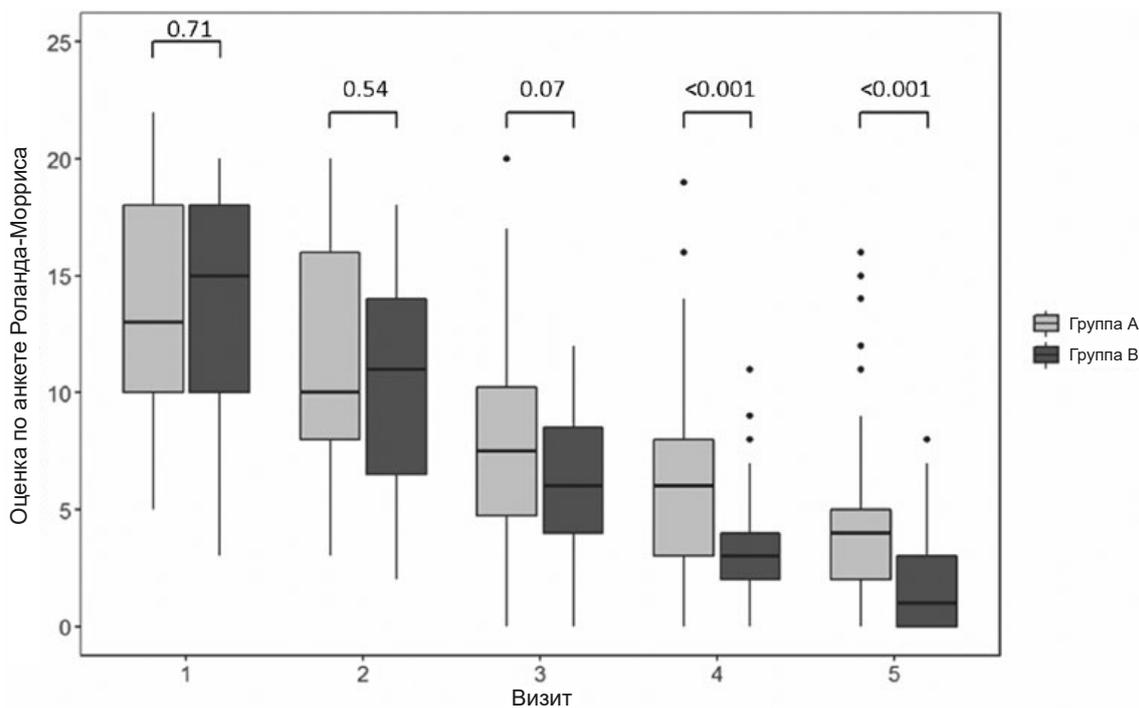


Рис. 2. Схема изменений значения по анкете Роланда-Морриса по визитам (дано значение p критерия межгрупповых различий).

Анкета Роланда-Морриса

В обеих группах обнаружено значительное снижение значений в ходе исследования, при этом в группе В оно было гораздо более выраженным, чем в группе А (с 14,0 до 1,9 и с 13,7 до 4,2, соответственно; $p < 0,001$) (рис. 2).

Индекс ишиаса

В исследовании наблюдалось статистически значимое снижение в обеих группах ($p < 0,001$), которое к 5-му визиту было значительно выше в группе В, чем в группе А (с 12,0 до 2,5 в группе В и с 13,7 до 4,9 в группе А, $p < 0,001$) (рис. 3). Все показатели

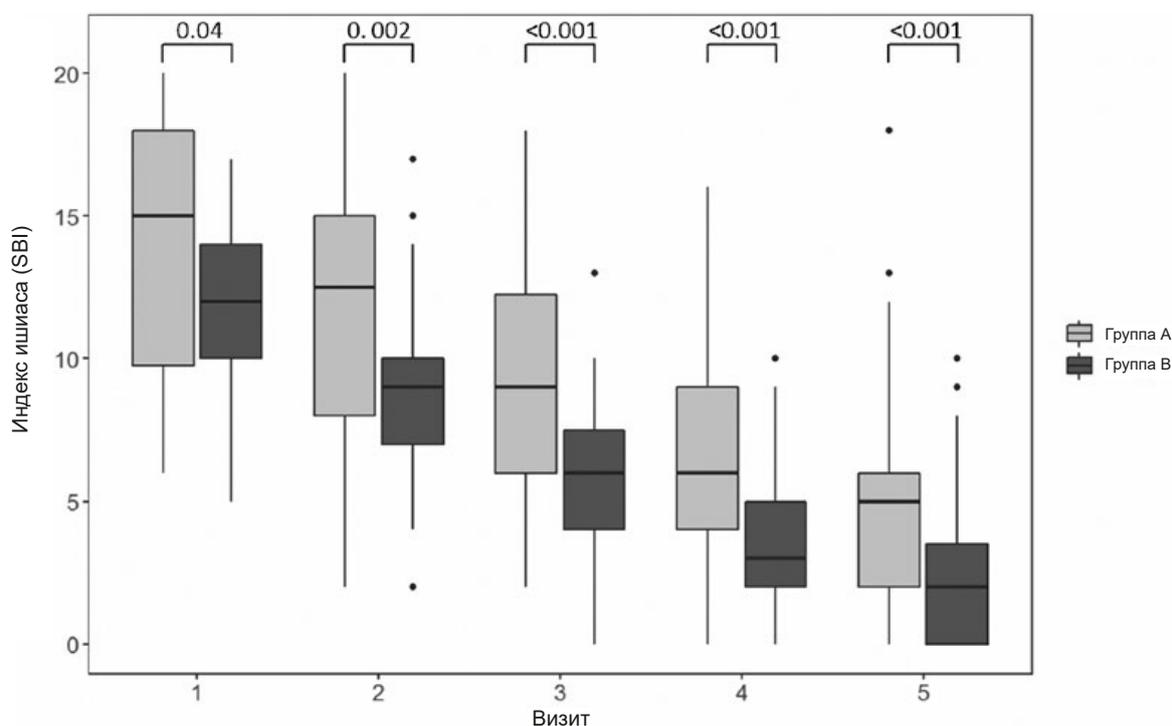


Рис. 2. Диаграмма изменений индекса ишиаса (SBI) по визитам (дано значение p критерия межгрупповых различий Манна-Уитни).

индекса активности БПО (SBI) статистически значимо ($p < 0,001$) снизились к 5-му визиту в обеих группах. Наиболее значимые различия в индивидуальных компонентах параметров между группами наблюдались на 2 и 3 визитах (через 2 и 4 недели после начала лечения, соответственно).

Анкета для оценки общего клинического впечатления пациентом и врачом (CGI)

В ходе исследования наблюдалось значительное снижение по шкале тяжести CGI (с визита 1 до визита 5) в обеих группах, значительно более выраженное в группе В по сравнению с группой А (с 3,9 до 1,5 и с 4,2 до 2,5, соответственно; $p < 0,001$). Статистически значимые различия между группами наблюдались с визита 3 до визита 5. Сходные результаты получены при оценке улучшения по шкале CGI терапевтом: значительно более выраженное снижение в группе В, по сравнению с группой А (с 4,2 до 1,3 и с 4,3 до 2,0, соответственно; $p < 0,001$) и статистически значимые различия между группами с 3 по 5 визиты. Что касается индекса эффективности CGI, значительное улучшение и ремиссия почти всех симптомов во время визита 5 наблюдались у 45 % пациентов в группе А и 88 % в группе В. Различия в индексе эффективности между группами были статистически значимыми при всех визитах.

Клиническое неврологическое обследование

К концу исследования в группе В, в сравнении с группой А наблюдалось значительное снижение патологических отклонений остистых отростков и улучшение сухожильных рефлексов ($p < 0,001$ для обоих параметров). Оставшиеся параметры улучшились в ходе исследования, но без статистически значимых различий между двумя группами.

Анкета EQ-5D-5L

В ходе исследования в обеих группах обнаружено статистически значимое улучшение всех показателей качества ($p < 0,001$) без значимых различий между ними. Однако при использовании показателя EQ-5D ВАШ к концу исследования в группе В улучшение было более значимым, чем в группе А (с 35,8 до 87,4 и с 36,5 до 81,8, соответственно; $p = 0,002$) (рис. 4). Сочетание УМФ, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ очень хорошо переносилось. Между группами не обнаружено значимых различий в тяжести побочных явлений. О серьезных НЯ не сообщается, и ни один пациент не выбыл из исследования из-за лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты показали, что сочетание нуклеотидов и витаминов В может быть полезно при ХБПР

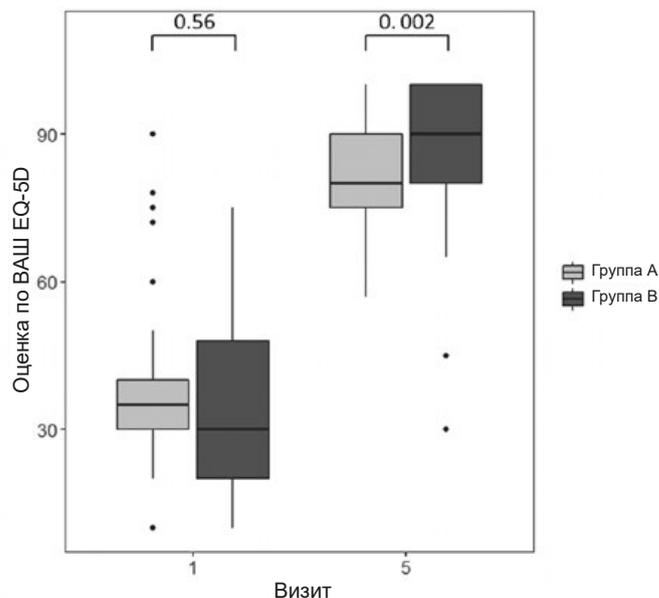


Рис. 4. Схема изменений качества жизни по визуальной аналоговой шкале EuroQol (EQ-5D) по визитам (дано значение p критерия межгрупповых различий Манна-Уитни).

благоприятный результат у большинства пациентов, в качестве первой линии обычно рассматривают консервативное лечение симптомов.

Хотя обезболивающие и противовоспалительные препараты часто дают благоприятный эффект, в большинстве руководств явным образом рекомендуется их назначение в определенное время и указывается, что вначале предпочтительно немедикаментозное лечение [40]. Фактически, нефармакологические способы, такие как физиотерапия (физические упражнения, массаж, физиотерапия (когнитивно-поведенческая терапия) и дополнительная терапия (осознанное снижение стресса, йога и др.), считаются методами первой линии для пациентов с хронической БПО в связи с меньшим вредом этих методов по сравнению с медикаментозными [40]. Однако недавно была описана глобальная проблема неправильного лечения БПО, а также необходимость избегать чрезмерного лечения [41]. В этом смысле, в соответствии с нашими результатами, применение нуклеотидов в сочетании с витаминами В позволяет улучшить лечение ХБПР и преодолеть эти нежелательные ограничения, учитывая хорошие показатели их безопасности. Кроме того, добавление препаратов пиримидиновых нуклеотидов к стандартной терапии соответствует согласованному мнению девяти специалистов в этой области: при применении фармакологической терапии следует сочетать различные механизмы, чтобы повысить эффективность и снизить токсичность [41].

Благоприятные эффекты основаны главным образом на активности пиримидиновых нуклеотидов в поврежденном нерве. Таким образом, уридин

играет основную роль в нервной ткани, стимулируя синтез фосфолипидов, сфинголипидов и гликопротеинов, необходимых структурных элементов мембран нейронов [14]. Уридиновые нуклеотиды также участвуют во внеклеточной сигнализации в нервной системе и активируют специфические пуринергические рецепторы подтипов 13, такие как рецепторы, активируемые уридина трифосфатом (УТФ) P2Y₂ и P2Y₄, участвующие в дифференциации, росте нейритов, выживании и гибели клеток [42]. Такое взаимодействие с пуринергическими рецепторами Шванновских клеток активирует молекулярные механизмы, индуцирующие изменения в цитоскелете глиальных клеток и стимулирующие зависимое от дозы и времени повышение экспрессии N-кадгерина [43, 44]. N-кадгерин участвует во взаимодействии глия-глия и аксон-глия, в контроле роста аксонов, направлении и формировании синапсов и пластичности, а также ускоряет миелинизацию [44]. Кроме того, УТФ и УДФ (уридина дифосфат) может модулировать передачу болевых сигналов, облегчать механическую аллодинию в моделях нейропатической боли [17, 18]. Что касается пиримидиновых нуклеотидов, эти эффекты уридина усиливаются добавлением низких доз витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, оба из которых положительно влияют на регенерацию периферических нервов [14, 45, 46].

Наши результаты согласуются с другими исследованиями нуклеотидов в сочетании с витаминами или без для лечения нескольких типов периферических нейропатий, сопровождающихся нейропатической болью, таких как болезненная диабетическая нейропатия [30, 34, 37], алкогольная нейропатия [23, 33], компрессионные и костно-суставные нарушения [19–21, 24–29, 31], а также другие состояния [22, 32, 35] без значительных проблем безопасности. Также проводились исследования при хронической БПО. Таким образом, Lauretti и соавт. [47] оценили эффективность сочетания цитидина-уридина-гидроксикобаламина для лечения хронической нейропатической боли в пояснице. Комплекс применялся внутрь раз в сутки в течение 28 дней в сочетании со спинальной блокадой лидокаином, клонидином и дексаметазоном трижды за этот период. Комплекс цитидина-уридина-витамина B₁₂ снижал не только интенсивность боли по сравнению с контрольной группой, но также и необходимость в резервных обезболивающих средствах при стандартной терапии [47]. Еще одно проспективное открытое исследование с участием пациентов с дегенерацией позвонков и дистрофической нейропатией, в том числе люмбаго и ишиасом, показало, что сочетание уридиновых и цитидиновых нуклеотидов эффективно снижает нейропатическую боль [20]. Сходные результаты по-

лучены в рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором сравнивалась эффективность приема нуклеотидов внутрь в течение 30 дней (УТФ и цитидина монофосфат [ЦМФ]) и витамин B₁₂ в сравнении с только гидроксикобаламином для лечения невралгии, обусловленной дегенеративными ортопедическими заболеваниями с компрессией нервов [48]. Результаты показали, что, несмотря на снижение оценок боли в обеих группах, в группе комбинированной терапии снижение было более выраженным. В последующем эти данные были подтверждены другим рандомизированным, двойным слепым, контролируемым исследованием, выполненным этой же группой [11].

В открытом исследовании, проведенном в России, оценивалась эффективность и безопасность применения пиримидиновых нуклеотидов в сочетании с набором процедур у пациентов с обострением хронической неспецифической БПО [49]. После 20 дней лечения и 90 дней наблюдения в группе лечения отмечено значимое снижение интенсивности боли по сравнению с контрольной группой, о НЯ не сообщается. Еще в одном открытом проспективном сравнительном исследовании оценивали эффективность и безопасность пиримидиновых нуклеотидов у пациентов, страдающих от болей и функциональных ограничений после хирургического лечения грыжи диска в поясничном отделе [24]. Результаты показали очевидное снижение боли и повышение качества жизни в группе активного препарата уже через 3 недели, а также лучшую оценку общего клинического впечатления. Следует отметить, что у этих пациентов также отмечено значимое снижение чувствительных нарушений и пареза, что может отражать положительное действие этого сочетания на поврежденный нерв [24]. В этом смысле несколько исследований показали, что применение уридиновых нуклеотидов улучшает некоторые нейрофизиологические параметры при разных нейропатиях [30, 34, 37, 50, 51]. В нашем исследовании параметры электромиографии (ЭМГ) не оценивались, хотя в группе активного препарата наблюдалось улучшение некоторых неврологических симптомов, таких как сухожильные рефлексы, что может быть признаком нейрорегенеративного эффекта. В любом случае, эти результаты необходимо воспроизвести в других клинических исследованиях, включающих нейрофизиологические параметры.

Еще один важный результат этого исследования — эффективность снижения физической нетрудоспособности, обусловленной болью в поясничной области, и тяжести симптомов ишиаса значительно повышалась при комбинированном лечении. Таким же образом, оценка общего состояния здоровья

пациентов при добавлении нуклеотидов была значительно лучше, хотя все параметры качества жизни улучшились в обеих группах этого исследования. Что касается неврологического статуса, терапевты наблюдали значимое снижение патологических отклонений остистых отростков и сухожильных рефлексов в группе комбинированного лечения. Кроме того, у 45 % пациентов в группе стандартной терапии и 88 % в группе комбинированной терапии к концу исследования наблюдалось значимое снижение и ремиссия почти всех симптомов.

И наконец, важно подчеркнуть хорошую переносимость сочетания УМФ, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ без значимых проблем безопасности, что ожидаемо от пищевых добавок. Кроме того, некоторые исследования показали, что применение пиримидиновых нуклеотидов при болезненных периферических нейропатиях снижает потребность в назначении сопутствующих обезболивающих средств [31, 36]. Все эти результаты могут быть важны, учитывая, что для пациентов с хроническими БПО характерно снижение качества жизни, большая частота сопутствующих заболеваний и экономическое бремя, по сравнению с не страдающими от хронических БПО, что приписывается, главным образом, более частому назначению обезболивающих средств и повышенным использованием ресурсов здравоохранения [52].

Тем не менее, наше исследование не лишено ограничений. Не было сравнения с плацебо, двойного слепого плана или рандомизации, и выборка была маленькой. Таким образом, нельзя исключить эффекта плацебо. Кроме того, пациенты получали стандартное лечение по решению их терапевта. Однако следует учитывать тот факт, что пациенты с хронической болью получали лечение не менее 12 недель без удовлетворительного улучшения. Кроме того, наблюдаемое улучшение некоторых объективных параметров неврологических симптомов подчеркивает потенциальный нейрорегенеративный эффект. Эти многообещающие результаты следует подтвердить с помощью правильно спланированного, двойного слепого, рандомизированного контролируемого исследования с достаточной статистической мощностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление комбинации УМФ, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ к стандартному лечению пациентов с ХБПР может улучшить лечение заболевания (за счет более быстрого и эффективного снижения боли, улучшения функциональных показателей и качества жизни и снижения неврологических симптомов) при хороших показателях безопасности.

Благодарности: мы хотели бы поблагодарить Наталию Удовенко, Хосе Луиса Лоренцо и Анну Молине за клиническую, научную и редакторскую поддержку этой публикации.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в планирование исследования, написание черновой рукописи и критический пересмотр. Все авторы прочли и одобрили окончательную рукопись.

Конфликт интересов: авторы получали исследовательские гранты от компании Ferrer International S.A. В остальном авторы заявляют, что не имеют известных конкурирующих финансовых интересов или личных взаимоотношений, которые могли бы повлиять на работу, описанную в этой статье.

Финансирование исследования: это исследование финансировалось Ferrer International S.A.

Литература

- Alexander CE, Varacallo M. Lumbosacral Radiculopathy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2022.
- Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. JAMA. 2015; 314(20):2172-2181.
- Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede R-D. Neuropathic low back pain in clinical practice. Eur J Pain Lond Engl. 2016;20(6):861-873.
- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz, Q., Baron R, Bennett, MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. Pain. 2019;160(1):53-59.
- Alexander CE, Varacallo M. Lumbosacral Radiculopathy. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [Online]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430837/> [Accessed November 15, 2020]
- Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, Kongsted A, Asboe J, Andersen M, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. Eur Spine J. 2018;27(1):60-75.
- Davis D, Maini K, Vasudevan A. Sciatica. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2020. [Online]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507908/> [Accessed November 13, 2020]
- Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, Nelemans P. Clinical course of non-specific low back pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. Eur J Pain. 2013;17(1):5-15.
- Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D. et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. Pain. 2016;157(8):1599-1606.
- Spahr N, Hodkinson D, Jolly K, Williams S, Howard M, Thacker M. Distinguishing between nociceptive and neuropathic components in chronic low back pain using behavioural evaluation and sensory examination. Musculoskelet Sci Pract. 2017;27:40-48.
- Mahn F, Hüllemann P, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle R, et al. Sensory Symptom Profiles and Co-Morbidities in Painful Radiculopathy. PLOS ONE. 2011;6(5):e18018.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, Mc Nicol E, Baron R, Dworkin RH et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-173.
- Brunelli B, Gorson KC. The use of complementary and alternative medicines by patients with peripheral neuropathy. J Neurol Sci. 2004;218(1-2):59-66.
- Manhães M, Cesar M, Justo R, Geller M, Suchmacher M, Cisne R. The Role of Nucleotides in Glial Cells during Peripheral Nerve Trauma and Compressive Disorders. In: Peripheral Nerve Regeneration - From Surgery to New Therapeutic Approaches Including Biomaterials and Cell-Based Therapies Development. Ana Colette Maurício (Ed.), InTechOpen. DOI: 10.5772/68068. Published: May 31, 2017. Accessed: September 24, 2020. Available at: <https://mts.intechopen.com/books/peripheral-nerve-regeneration-from-surgery-to-new-therapeutic-approaches-including-biomaterials-and-cell-based-therapies-development/the-role-of-nucleotides-in-gli-al-cells-during-peripheral-nerve-trauma-and-compressive-disorders>.
- Wattig B, Schalow G, Heydenreich F, Warzok R, Cervós-Navarro J. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. Electrophysiologic and morphometric investigations. Arzneimittelforschung. 1992;42(9):1075-1078.
- Wattig B, Schalow G, Madauss M, Heydenreich F, Warzok R, Cervós-Navarro J. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides—electroneurophysiological and morphometrical investigations. Acta Histochem Suppl. 1994;42:333-339.
- Andó R, Méhécs B, Gyires K, Illes P, Sperlágh B. A comparative analysis of the activity of ligands acting at P2X and P2Y receptor subtypes in models of neuropathic, acute and inflammatory pain. Br J Pharmacol. 2010;159(5):1106-1117.
- Okada M, Nakagawa T, Minami M, Satoh M. Analgesic Effects of Intrathecal Administration of P2Y Nucleotide Receptor Agonists UTP and UDP in Normal and Neuropathic Pain Model Rats. J Pharmacol Exp Ther. 2002;303(1):66-73.
- De Mora E, Monfort R. Estudio multicéntrico de una asociación de nucleótidos en el tratamiento del dolor neuromuscular. Phronesis. 1991;12(1).

20. Dżak LA, Mizyakina EV, Khaïtov PA. Опыт применения препарата Нуклео Ц.М.Ф. форте у пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника. [Administration experience of Nucleo CMP Forte for the patients with vertebral degenerative-dystrophic pathologies]. [Article in Ukrainian] Ukr Med. 2007;112:11-14.
21. Goldberg H, Mibielli MA, Nunes CP, Goldberg SW, Buchman L, Mezitis SG et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J Pain Res.* 2017;10:397-404.
22. Hedding-Eckerich M. Behandlung von peripheren Nervenschäden mit Pyrimidinnucleotiden: Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von Daten zu mehr als 2000 ambulanten Fällen. [Treatment of peripheral nerve damage with pyrimidine nucleotides: results of a retrospective analysis of data on more than 2000 outpatient cases] [Article in German]. *Der Allgemeinarzt.* 2001;16:2-7.
23. Kretschmar C, Kaumeier S, Haase W. Die medikamentöse Therapie der alkoholischen Polyneuropathie. Randomisierte Doppelblindstudie zum Vergleich zweier Vitamin-B-Präparate und eines Nucleotid-Präparates [Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. Randomized double-blind study comparing 2 vitamin B preparations and a nucleotide preparation]. [Article in German] *Fortschr Med.* 1996;114(32):439-443.
24. Lärm G, Rückert U, Hedding-Eckerich M. Neurotrophe Nährstoffe fördern Genesung nach Bandscheiben-OP. [Neurotropic nutrients promote recovery after intervertebral disc operations] [Article in German] *Extr Orthop.* 2008;1:44-45.
25. Liebau C, Koch H, Merck HR. Beschleunigte Schmerzreduktion durch Uridin-5 Monophosphat bei akuter Lumbago. [Accelerated Pain Reduction after Treatment with Uridine-5'-Monophosphate in Acute Lumbago] [Article in German]. *Orthop Prax.* 2003;39:320-324.
26. Mibielli MA, Nunes CP, Goldberg H, Buchman L, Oliveira L, Mezitis SGE et al. Nucleotides Cytidine and Uridine Associated with Vitamin B12 vs B-Complex Vitamins in the Treatment of Low Back Pain: The NUBES Study. *J Pain Res.* 2020;13:2531-2541.
27. Mibielli MA, Nunes CP, Scussel AB Jr, Suchmacher Neto M, Oliveira L, Geller M. Symptomatic improvement in an acute, non-traumatic spine pain model with a combination of uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin. *Pain Stud Treat.* 2014;2(1):6-10.
28. Michael J. Behandlung von Wirbelsäulensyndromen in der orthopädischen Praxis. [Treatment of vertebral column syndromes in orthopedic practice] [Article in German]. *Therapiewoche.* 1986;36:2587-2590.
29. Michael J. Zur Therapie von vertebralen und radikulären Syndromen nach Bandscheibenoperationen [For the therapy of vertebral and radicular syndromes after disc operations] [Article in German]. *Extr Orthop.* 1988;11(5):277-282.
30. Müller D. Pyrimidinnucleotid-Präparats [Treatment of neuropathic pain syndrome. Results of an open study on the efficacy of a pyrimidine nucleotide preparation]. [Article in German] *Fortschr Med Orig.* 2002;120(4):131-133.
31. Negrão L, Nunes P, on behalf of the Portuguese Group for the Study of Peripheral Neuropathy. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B 12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag.* 2016;6(1):25-29.
32. Negrão L, Almeida P, Alcino S, Duro H, Libório T, Silva UM et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag.* 2014;4(3):191-196.
33. Nunes CP, Scussel AB Jr, Goldberg H, Goldwasser G, Oliveira, Rzetelna H L, Ret al. Alcoholic polyneuropathy: clinical assessment of treatment outcomes following therapy with nucleotides and vitamin B12. *Res Neurol.* 2013;1-16.
34. Pankiv VI. Ефективність використання препарату нуклео цмф форте у хворих на цукровий діабет із діабетичною поліневропатією [Clinical experience of Nucleo CMP Forte use in diabetic polyneuropathy]. [Article in Ukrainian]. *Int J Endocrinol.* 2008;6(18):23-25.
35. Peres-Serra J, Grau Veciana JM, Barraquer Bordsas L. Therapeutic results of an association of CMP, UTP and vitamin B12 in 50 cases of peripheral neuropathy. *N Engl J Med.* 1972;6(64):27-33.
36. Povedano M, Martínez Y, Tejado A, Arroyo P, Tebe C, Lorenzo JL, et al. Observational pilot study of patients with carpal tunnel syndrome treated with Nucleo CMP Forte™. *Pain Manag.* 2019;9(2):123-129.
37. Seck LB, Basse A, Cissé EH, Diédhiou D, Touré K, Ndiaye M, et al. Efficacy and tolerance of combination of Cytidine 5' monophosphate (CMP) and Uridine-5' Triphosphate Trisodium (UTP) in patients with diabetic neuropathy: results of a study conducted in Dakar-Senegal. *IJMMS.* 2015;5(8):284-287.
38. James SL, Abate D, Abate KH, Hassen A, Abay SM Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2018;392(10159):1789-1858.
39. Beith ID, Kemp A, Kenyon J, Prout M, Chestnut TJ. Identifying neuropathic back and leg pain: a cross-sectional study. *Pain.* 2011;152(7):1511-1516.
40. Traeger AC, Buchbinder R, Elshaug AG, Croft PR, Maher CG. Care for low back pain: can health systems deliver? *Bull World Health Organ.* 2019;97(6):423-433.
41. Buchbinder R, van Tulder M, Öberg B, Costa LM, Woolf A, Schoene M, et al. Low back pain: a call for action. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10137):2384-2388.
42. Abbracchio MP, Burnstock G, Verkhratsky A, Zimmermann H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. *Trends Neurosci.* 2009;32(1):19-29.
43. Martiáñez T, Carrascal M, Lamarca A, Segura M, Durany N, Masgrau R, et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganisation. *Proteomics.* 2012;12(1):145-156.
44. Martiáñez T, Lamarca A, Casals N, Gella A. N-cadherin expression is regulated by UTP in schwannoma cells. *Purinergic Signal.* 2013;9(2):259-270.
45. Altun I, Kurutaş EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res.* 2016;11(5):842-845.
46. Kang W-B, Chen Y-J, Lu D-Y, Yan J-Z. Folic acid contributes to peripheral nerve injury repair by promoting Schwann cell proliferation, migration, and secretion of nerve growth factor. *Neural Regen Res.* 2019;14(1):132-139.
47. Lauretti GR, Omais M, Pereira AC, de Mattos AL. Avaliação clínica do efeito analgésico do complexo citidina-uridina-hidroxicobalamina como coadjuvante no tratamento da dor lombar crônica neuropática. [Clinical evaluation of the cytidine-uridine-hydroxocobalamin complex as adjuvant in the management of the chronic neuropathic low back pain] [Article in Portuguese] *Coluna.* 2014;3(2):73–76.
48. Goldberg H, Scussel Jr AB, Cohen JC, Rzetelna H, Mezitis S, Nunes F et al. Neural compression-induced neuralgias: clinical evaluation of the effect of nucleotides associated with vitamin B12. *Rev Bras Med.* 2009;66(11):380–385.
49. Rachin AP, Sharov MN, Vygovskaya SN, Nuvakhova MB, Voropaev AA, Tarasova LY. Опыт применения комплексного препарата уридинмонофосфата при обострении хронической неспецифической боли в нижней части спины. [Experience of using a complex preparation of uridine monophosphate for exacerbation of chronic nonspecific pain in the lower back] [Article in Russian]. *RMJ.* 2017;24:1812-1817.
50. Gallai V, Mazzotta G, Montesi S, Sarchielli P, Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiologic study. *Acta Neurol Scand.* 1992;86(1):3-7.
51. Skrypko L, Gryb VM, Skrypko VD. Efficiency of pyrimidine nucleotides in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic polyneuropathy. *Pharma Innovation.* 2016;5(9): 68-71.
52. Gore M, Sadosky A, Stacey BR, Tai K-S, Leslie D. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine.* 2012;37(11):E668-677.

Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Ракстан® у пациентов с острой болью в поясничном отделе позвоночника (результаты многоцентрового постмаркетингового обсервационного исследования)

Ал. Б. Данилов¹, Д. М. Меркулова², С. А. Живолупов³, Ф. И. Девликамова⁴, Б. М. Доронин⁵, В. А. Широков⁶, Е. В. Баязина⁷, А. Н. Комаров⁸

¹ д-р мед. наук, заведующий кафедрой нервных болезней ИПО. Кафедра нервных болезней первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва;

² д-р мед. наук, профессор, врач-невролог высшей квалификационной категории, главный невролог Центральной дирекции здравоохранения — филиала ОАО «РЖД». Неврологический центр им. Б.М. Гехта, г. Москва;

³ д-р мед. наук, профессор, полковник медицинской службы. Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург;

⁴ д-р мед. наук, профессор, врач-невролог. Кафедра неврологии и мануальной терапии Казанского государственного медицинского университета, г. Казань;

⁵ д-р мед. наук, профессор, врач высшей квалификационной категории, заведующий кафедрой неврологии. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск;

⁶ д-р мед. наук, профессор. Кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии, мануальной терапии Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург;

⁷ д-р мед. наук, профессор. Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом мануальной терапии и рефлексотерапии ФКП и ППС Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону;

⁸ д-р мед. наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

Резюме. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с острой болью в области нижней части спины (БНЧС) реализуется путем создания предпосылок для снижения активности воспалительного процесса в зоне ключевых триггеров ноцицептивной импульсации, что формирует необходимые условия для предупреждения хронизации болевых синдромов и/или их рецидива.

Цель исследования. Анализ эффективности (скорость наступления, сила и продолжительность обезболивания) и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата Ракстан® (флурбипрофен) в комплексном лечении пациентов с острой БНЧС.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 210 пациентов с острой БНЧС, рандомизированные на 2 однотипные группы (А и В). В группе А применялась стандартная схема лечения в течение двух последовательных недель. Медикаментозная терапия включала любой НПВП (кроме препарата Ракстан®), миорелаксанты, витамины группы В в дозах, рекомендованных в инструкции по применению препарата; немедикаментозная терапия — физические упражнения или физиотерапию (пациенты могли получать один из этих методов лечения или их комбинацию) по усмотрению врача. В группе В для купирования болевого синдрома использовался Ракстан® в сочетании с другой необходимой сопутствующей терапией — миорелаксантами, витаминами группы В, физическими упражнениями и физиотерапией. Динамику клинического статуса анализировали по следующим шкалам: ВАШ-боли, Роланда–Морриса, оценка общего клинического впечатления врача по опроснику (CGI), оценка качества жизни по опроснику EQ-5D-5L. Общая длительность наблюдения составила 10 дней курса приема препарата, а также 2 последующие недели.

Результаты исследования. Большинство пациентов составили женщины (м:ж = 1:1,4); средний возраст — 43,5 [29; 57] лет с длительностью заболевания $14,4 \pm 6,3$ сут. Спондилоартроз на уровне поясничного отдела позвоночника оказался преимущественным триггером боли у 105 (50 %) пациентов, поражение крестцово-подвздошного сочленения — у 39/18,6 %, межпозвонковый диск — у 66/31,4 %. Наибольшее количество пациентов в обеих группах (68 %) имели умеренный уровень боли со значением ВАШ 45–74 баллов, 20 % — сильную боль с ВАШ от 75 до 100 баллов. К концу курса терапии средняя разница между группами по шкале ВАШ составила 19 баллов (75 %). К окончанию курса терапии (3-ий визит) 90 % пациентов группы В достигли нулевого уровня боли по шкале ВАШ, в то время как в контрольной — только 50 %. Кроме того, пациенты группы В через 2 недели после окончания лечения продемонстрировали 100 % отсутствие рецидива болевого синдрома после лечения; а улучшение оценки функционального состояния по опроснику Роланда — Морриса составило 69 % (41,6 балла), в группе А — только 24 % (14,3 балла). При этом оценка эффективности терапии на основании общего клинического впечатления врача по опроснику CGI в группе В показала, что 86 пациентов из 105 оценили свое состояние как «полностью нормальное», в то время как в группе А только 1 пациент дал такую оценку. В группе В не было зафиксировано ни одной нежелательной реакции, в то время, как у 4 пациентов группы А отмечены следующие нежелательные явления (1 — тошнота, боль в желудке; 2 — тошнота, головокружение; 3 — боль в желудке, диарея, 4 — тошнота).

Выводы. Применение препарата Ракстан® позволяет ускорить выздоровление пациентов с острой БНЧС без развития дополнительных побочных явлений, что может иметь существенное преимущество в рациональной терапии, профилактике хронизации и повторных обострений у больных данной категории.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в области нижней части спины (БНЧС) предполагает неприятные ощущения или дискомфорт в области, располагающейся между нижними ребрами и ягодичными складками, с или без проекции в нижнюю конечность и возникает ежегодно у 25–40 % людей во всем мире, а вероятность того, что в течение жизни у человека возникнет острая БНЧС составляет 70 % [1]. Острая БНЧС продолжается не больше 6 недель, в случае рациональной терапии или вследствие естественных причин (саногенез) регрессирует, но примерно у трети больных хронизируется — сохраняется более года, а еще примерно у 50–80 % больных в первый год после неполного купирования острой БНЧС те или иные симптомы основного заболевания (дорсопатия, сакроилеит и др.) повторяются [1, 2].

Острая боль может быть первичной или вторичной (обострение хронически протекающего заболевания); в любом случае она инициируется триггерами, форми-

рующимися вследствие развития дегенеративно-дистрофических процессов в дугоотростчатых суставах, межпозвонковых дисках, крестцово-подвздошном сочленении, стеноза позвоночного канала и др. Несмотря на повсеместное применение нейровизуализационного обследования (МРТ, КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника) в дифференциальной диагностике патогенетических форм острой БНЧС, достоверной корреляции между выявленными по данным МРТ изменениями и степенью выраженности болевого синдрома, снижением качества жизни, а также психоэмоциональными расстройствами у данной категории пациентов выявлено не было [3, 4].

Учитывая главенство воспалительной составляющей в генезе острой БНЧС, базовая схема медикаментозного лечения пациентов данного профиля обычно включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, витамины группы В, хондропротекторы и лечебные блокады, что позволяет дезактивировать триггеры боли

и предупредить хронизацию болевого синдрома и других проявлений основного заболевания (например, нарушение статической и динамической функции позвоночника) [2]. Базовая терапия, как правило, дополняется немедикаментозными методами лечения, такими как мануальная терапия, массаж, кинезиологическое тейпирование, лечебная гимнастика, вытяжение позвоночника, физиотерапия, направленными на постепенное увеличение двигательных возможностей больного, коррекцию осанки и неадаптивного двигательного стереотипа.

Однако разные НПВП неодинаково контролируют острую БНЧС, особенно в части длительности обезболивающего эффекта и качества жизни пациента во время лечения.

Цель исследования. Анализ эффективности (скорость наступления, сила и продолжительность обезболивания) и безопасности НПВП Ракстан® (флурбипрофен) в комплексном лечении пациентов с острой БНЧС; владелец РУ компания ASFARMA (Представительство Акционерного общества Асфарма Медикал Дантал Урюнлер Ве Илач Санайи Тиджарет Аноним Ширкети в г. Москве). Выбор данного препарата был обусловлен тем, что флурбипрофен обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием при высокой биодоступности [4].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели на территории Российской Федерации было проведено многоцентровое постмаркетинговое обсервационное исследование. Препарат Ракстан® назначался в рамках рутинной клинической практики согласно утвержденной локально инструкции по применению препарата, касающейся доз, продолжительности терапии, популяции и показаний. Исследование было утверждено ЛЭК Института междисциплинарной медицины (ИММ). Лицензия № 040112 от 10.06.2019 г. Спонсор исследования — компания-Заказчик. Все операционные процедуры и коммуникация с врачами-исследователями осуществлялись ИММ.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов от 18 до 65 лет;
- длительность БНЧС не менее одной нед. и не более 6 нед. независимо от наличия данных о БНЧС в анамнезе;
- интенсивность боли по шкале ВАШ не менее 30 баллов;
- отсутствие указаний на непереносимость флурбипрофена в анамнезе;
- подписанное пациентом информированное согласие на участие в наблюдательной программе.

Критерии невключения в исследование:

- применение НПВП менее чем за один мес. до момента включения в программу;
- наличие органических заболеваний нервной системы, психических заболеваний или онкологической патологии;
- гиперчувствительность к исследуемому препарату или вспомогательным компонентам, в том числе к другим НПВП или ацетилсалициловой кислоте;
- эрозивно-язвенные поражения или воспалительные заболевания ЖКТ в стадии обострения;
- бронхиальная астма в сочетании с полипозом слизистой носа;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- применение антидепрессантов, антиконвульсантов, опиоидных анальгетиков в период проведения исследования;
- беременность или лактация;
- лечение глюкокортикоидами в течение последних двух мес.;
- другие состояния, которые делали участие пациента невозможным (по мнению исследователя).

Критерии исключения из исследования. Пациент считался исключенным из исследования, если его участие было прекращено до завершения планируемых визитов / оценок, указанных в протоколе. Пациенты могли быть исключены из исследования по любой из следующих причин:

- Нежелательные явления (НЯ);
- Непереносимость препарата Ракстан®;
- Добровольный отказ от участия (по желанию пациента);
- По решению исследователя;
- Другие причины.

В программу были включены 210 пациентов с острой БНЧС, не требующей хирургического лечения. Большинство пациентов составили женщины (м:ж = 1:1,4); средний возраст — 43,5 [29; 57] лет с длительностью заболевания $14,4 \pm 6,3$ сут (табл. 1, 2).

Спондилоартрит на уровне поясничного отдела позвоночника оказался преимущественным триггером боли у 105 (50 %) пациентов, поражение крестцово-подвздошного сочленения — у 39 (18,6 %), дегенеративно-дистрофические изменения межпозвонкового диска — у 66 (31,4 %). Наибольшее количество пациентов в обеих группах (68 %) имели умеренный уровень боли с оценкой по ВАШ 45–74 баллов, 20 % — сильную боль (75–100 баллов по ВАШ).

До включения в программу все пациенты в полном объеме были проинформированы об условиях

участия в программе и подписали форму информированного согласия.

Пациенты, включенные в исследование, были случайным образом (методом конвертов) рандомизированы в две однотипные группы. В контрольной группе применялась стандартная схема лечения в течение 10 дней: медикаментозная терапия — любой неселективный НПВП кроме изучаемого препарата (диклофенак по 50 мг 3 р/сут у 70 % пациентов и мелоксикам по 15 мг/сут — у 30 %), миорелаксанты в дозах, рекомендованных в инструкции по применению препарата; немедикаментозная терапия — физические упражнения или физиотерапию (пациенты могли получать один из этих методов лечения или их комбинацию) по усмотрению врача. В основной группе для купирования болевого синдрома использовался Ракстан® (по 100 мг 2 р/сут) в сочетании с другой необходимой сопутствующей терапией — миорелаксантами, физическими упражнениями и физиотерапией. Каждый пациент, включенный в исследование, находился под наблюдением в течение 10 дней курса приема препаратов, а также последующих 2 недель (всего 4 визита: визит 0 — скрининг, визит 1 — через 1 нед. от начала лечения, визит 2 — через 2 нед. от начала лечения, визит 3 — через 2 нед. после завершения лечения).

Первичной конечной точкой исследования являлась оценка степени снижения интенсивности болевого синдрома после курса лечения препаратом Ракстан® (10 дней) по шкале ВАШ в сравнении с другими НПВП. Минимальное клинически значимое различие (МКЗР) для показателя ВАШ составляет 15 пунктов, или 30 %. В качестве вторичных конечных точек работы были выбраны оценка динамики качества жизни и определение длительности бессимптомного периода после курса лечения на основании общепринятых критериев:

1) оценка интенсивности боли и связанных с ней функциональных расстройств по опроснику Роланда — Морриса (МКЗР для показателя составляет 5 пунктов);

2) определение качества жизни по опроснику EQ-5D-5L;

3) впечатления пациента об эффективности лечения (7-балльная система оценки общего клинического впечатления (шкала CGI));

4) впечатления врача об эффективности лечения (шкала CGI)

5) наличие или отсутствие БНЧС через 2 нед. после окончания лечения.

Особое внимание уделялось контролю безопасности применения препарата Ракстан®. Каждое НЯ было задокументировано со ссылкой на интенсив-

ность, дату начала, продолжительность, частоту, лечение, результаты, изменения и дату окончания.

Все данные о включенных пациентах вводили в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК) для статистической обработки результатов программы и были обезличены для сохранения конфиденциальности пациентов. Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносили в базу, сформированную на основе программного обеспечения Microsoft Excel. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ Statistica 7.0 («StatSoft, Inc.», США) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [17]. Для сравнительного анализа качественных параметров пользовались критерием χ^2 или Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критериям t Стьюдента в модификации Уэлча (для нормально распределенных величин) или Манна — Уитни (в случае непараметрических данных). Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05. Сравнение показателя по шкале ВАШ в группах между визитами осуществляли с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых выборок, теста Краскела — Уоллиса. Разницу терапевтического эффекта между визитами оценивали с помощью теста Бхапкара с поправкой Бонферрони для всех парных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы были сопоставимы по половому составу (критерий $\chi^2 = 0,02$, $p = 0,088$), большинство составили женщины — 60 и 62 пациентки в контрольной и основной группе соответственно. Средний возраст пациентов контрольной группы составил 44 [33; 52] года, в основной — 46 [29; 57] года ($p = 0,43$, критерий Манна — Уитни).

Все пациенты завершили исследование. Базовое среднее значение интенсивности боли во всей выборке пациентов ($n = 210$) по шкале ВАШ составило 60 [50; 70] мм; в рассматриваемых группах по 60 [50; 70] мм, что соответствовало «умеренно выраженной» боли и не имело достоверного различия ($p = 0,833$, критерий Манна — Уитни). При этом количество больных из общей выборки со слабой интенсивностью боли (5–44 мм) составило 25 (12 %), умеренной (45–74 мм) — 143 (68 %), сильной (75–100 мм) — 42 (20 %).

Как видно на рис. 1, в обеих группах больных был получен достоверный позитивный эффект от проводимого лечения по шкале ВАШ, причем улучшение оцениваемых параметров в основной группе пациентов оказалось значимо выше на всех визитах.

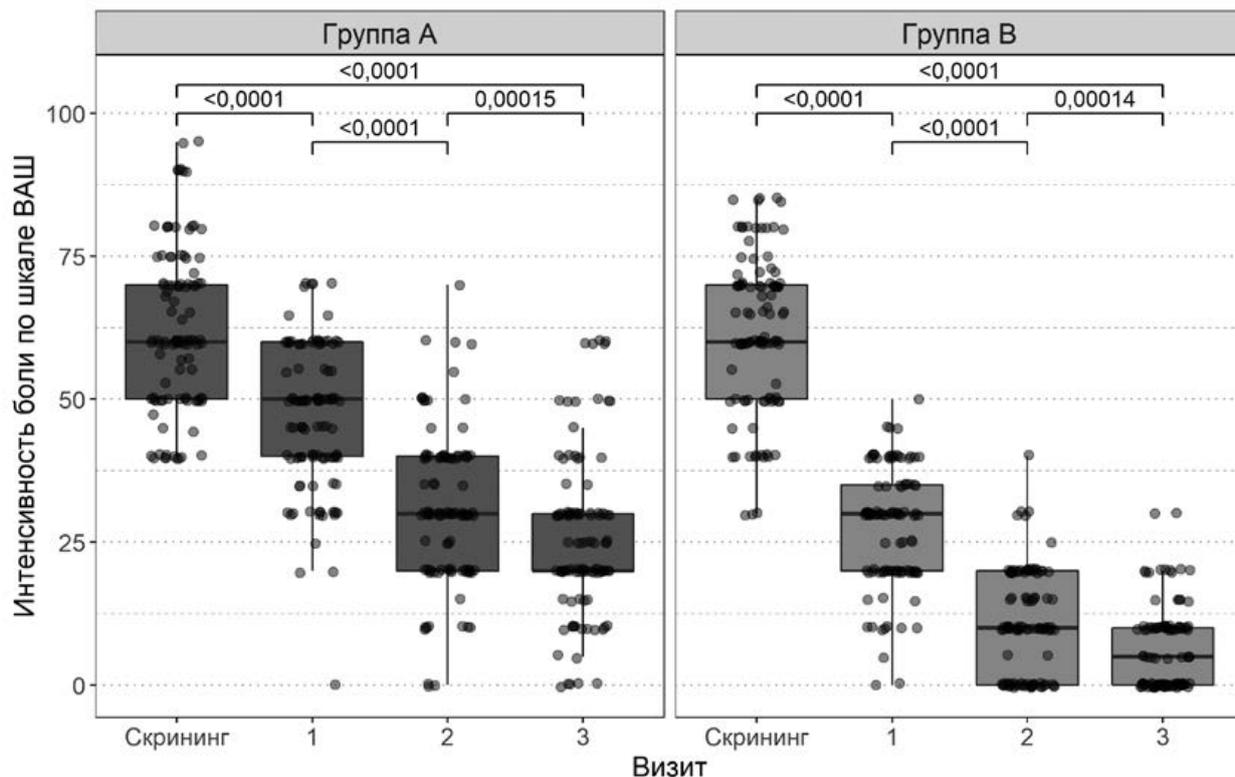


Рис. 1. Диаграмма изменения значения показателя ВАШ в группах пациентов по визитам. Здесь и на рис. 3–5: Сравнение показателя в группах между визитами проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони для зависимых выборок.

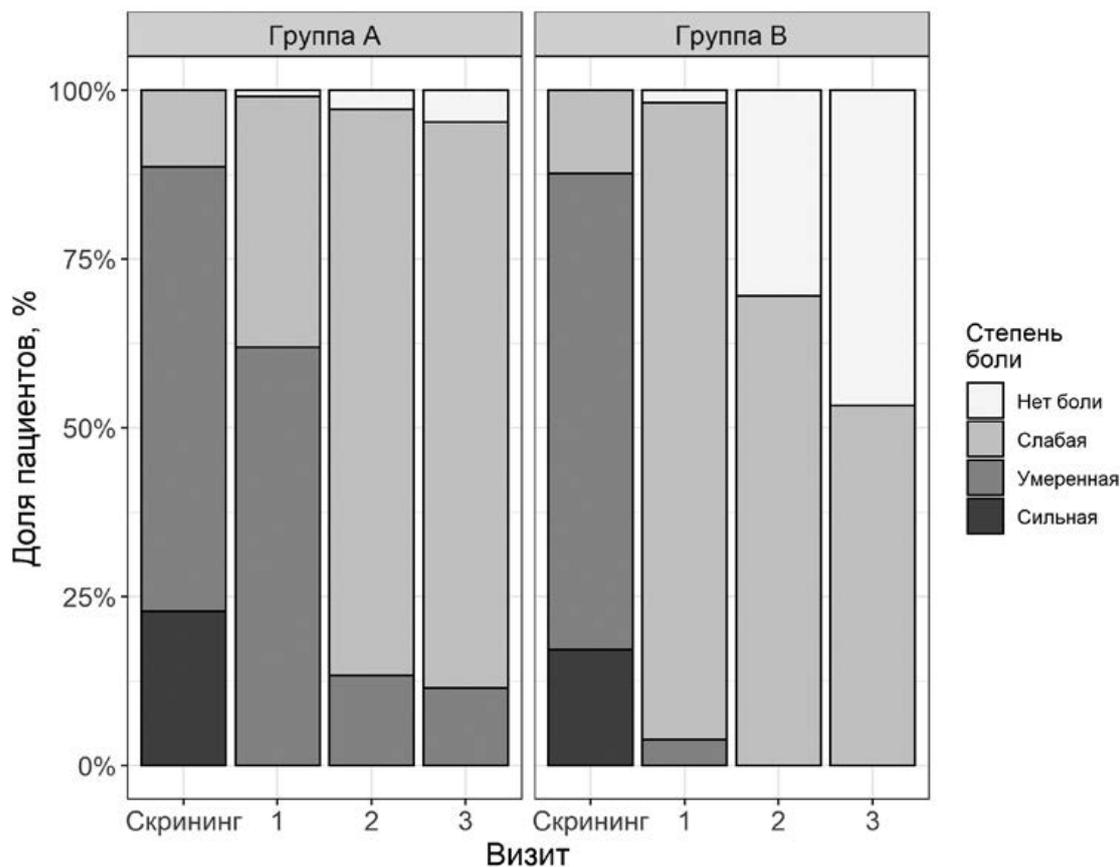


Рис. 2. Распределение пациентов по сгруппированным значениям ВАШ.

Таблица 1. Распределение пациентов по категориям субъективной оценки.

Группа	Визит	Не оценивается	Нормально, совсем не больной	Пограничное состояние	Слегка больно	Умеренно больно	Выраженно больно	Серьёзно больно	Среди наиболее больных
А	1	0	4 (4 %)	9 (9 %)	26 (25 %)	49 (46 %)	11 (10 %)	6 (6 %)	0
	2	0	2 (2 %)	23 (22 %)	55 (52 %)	25 (24 %)	0	0	0
	3	0	1 (1 %)	29 (28 %)	54 (51 %)	15 (14 %)	4 (4 %)	2 (2 %)	0
В	1	0	40 (38 %)	58 (55 %)	7 (7 %)	0	0	0	0
	2	1 (1 %)	64 (61 %)	39 (37 %)	1 (1 %)	0	0	0	0
	3	0	86 (82 %)	15 (14 %)	4 (4 %)	0	0	0	0

На момент завершения исследования (визит 3, через 2 нед. после терапии) среди пациентов основной группы отмечался значимо более полный контроль над БНЧС по данным опросника ВАШ по сравнению с контрольной группой больных — количество больных (доля) с отсутствием боли и слабой болью было статистически значимо выше. Оценка по ВАШ составила 20 [20; 30] мм в контрольной группе и 5 [0; 10] мм — в основной (рис. 1, 2). При межгрупповом сравнении на каждом визите получены статистически значимые различия (критерий Манна — Уитни, $p < 0,0001$).

Согласно данным опросника Роланда — Морриса интенсивность острой БНЧС была непосредственно связана с функциональными расстройствами у пострадавших, исходная оценка в контрольной

группе составила 11 [6; 16], в основной — 10 [7; 15] ($p = 0,496$). В процессе лечения в обеих группах пациентов наблюдалось клинически и статистически значимое снижение значений показателя между визитами ($p < 0,0001$); однако эффективность снижения функциональных расстройств по шкале Роланда — Морриса между группами статистически значимо различалась на всех визитах (критерий Манна — Уитни, $p < 0,0001$). Так, у больных основной группы уже на визите 2 рассматриваемый показатель составил 2 [1; 3], в то время как у больных контрольной группы — 6 [5; 8]; величина эффекта снижения в группах относительно исходных значений составила 0,868 и 0,641 соответственно. К 3-му визиту значения показателя в основной и контрольной группах были равны 1 [0; 2] и 5 [3; 6] (рис. 3).

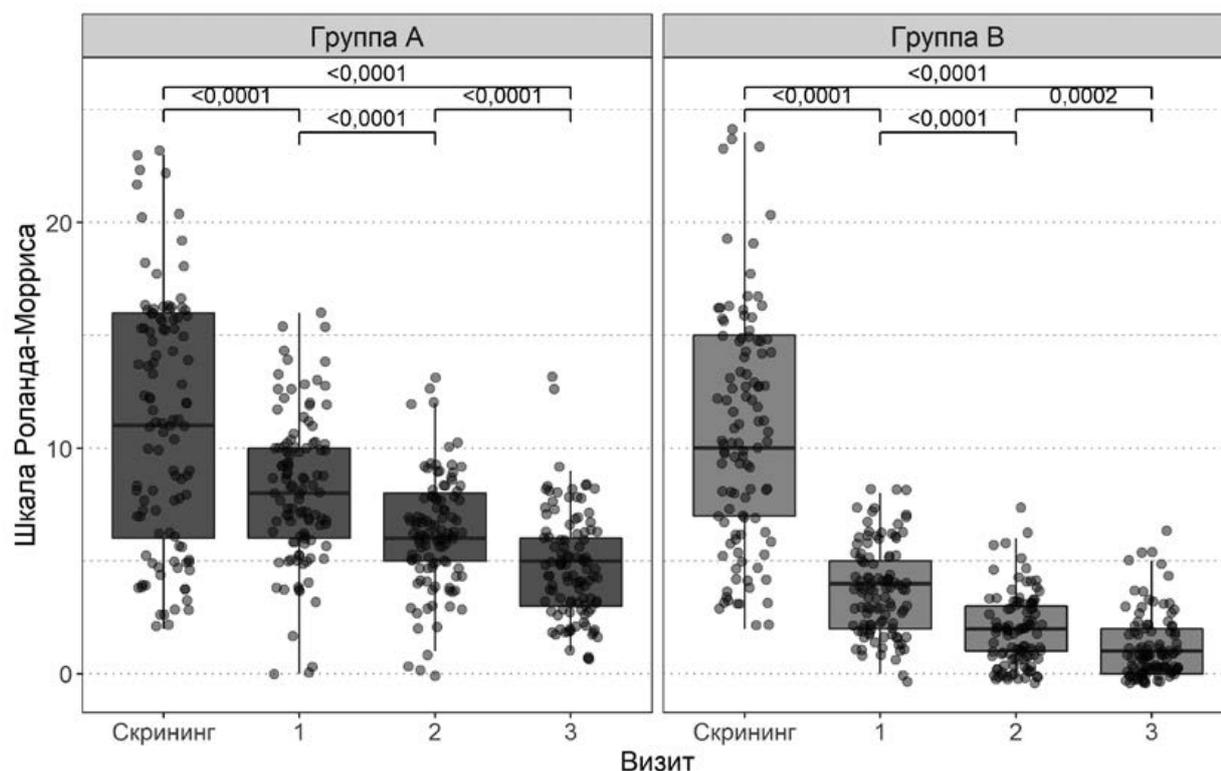


Рис. 3. Диаграмма изменения значений оценки по шкале Роланда–Морриса по визитам.

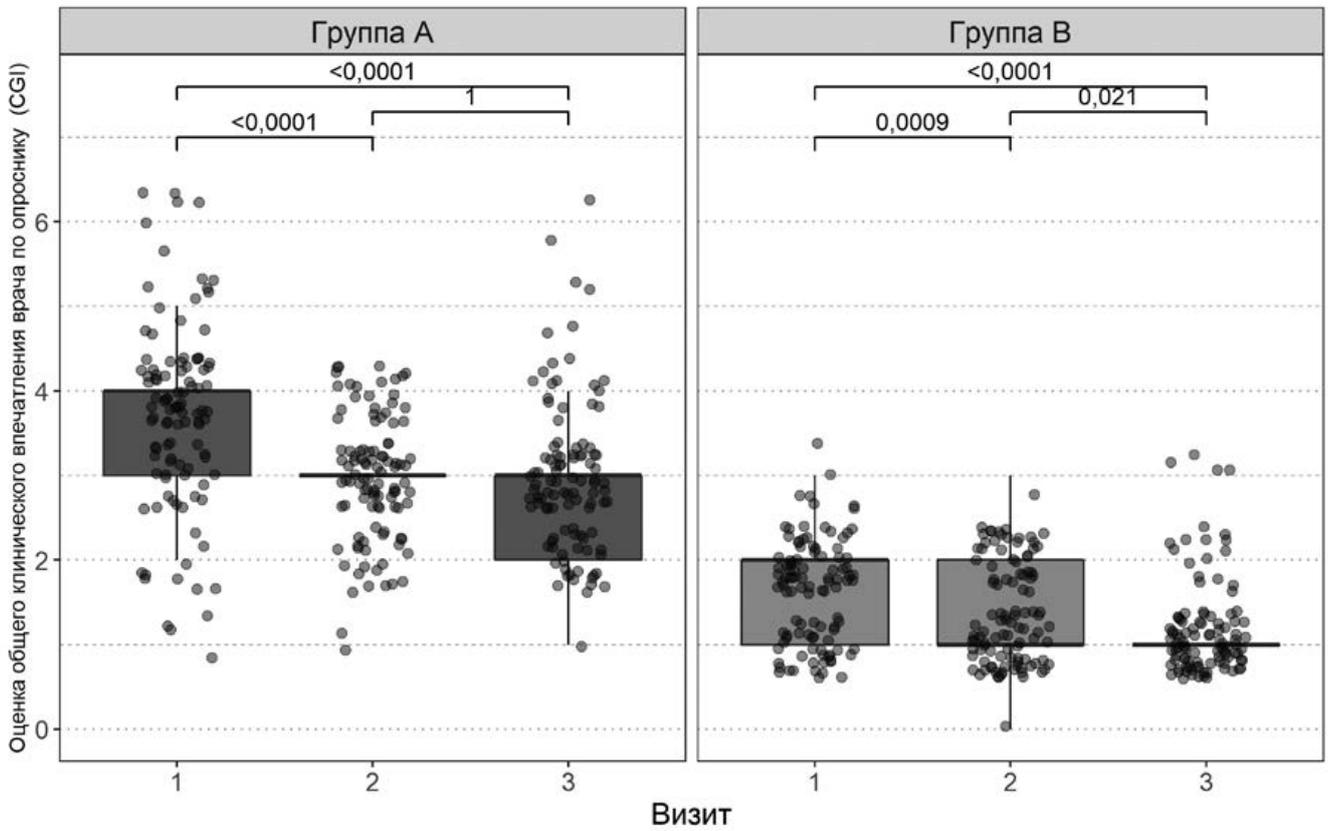


Рис. 4. Диаграмма изменения оценки общего клинического впечатления врача по опроснику (CGI) по визитам.

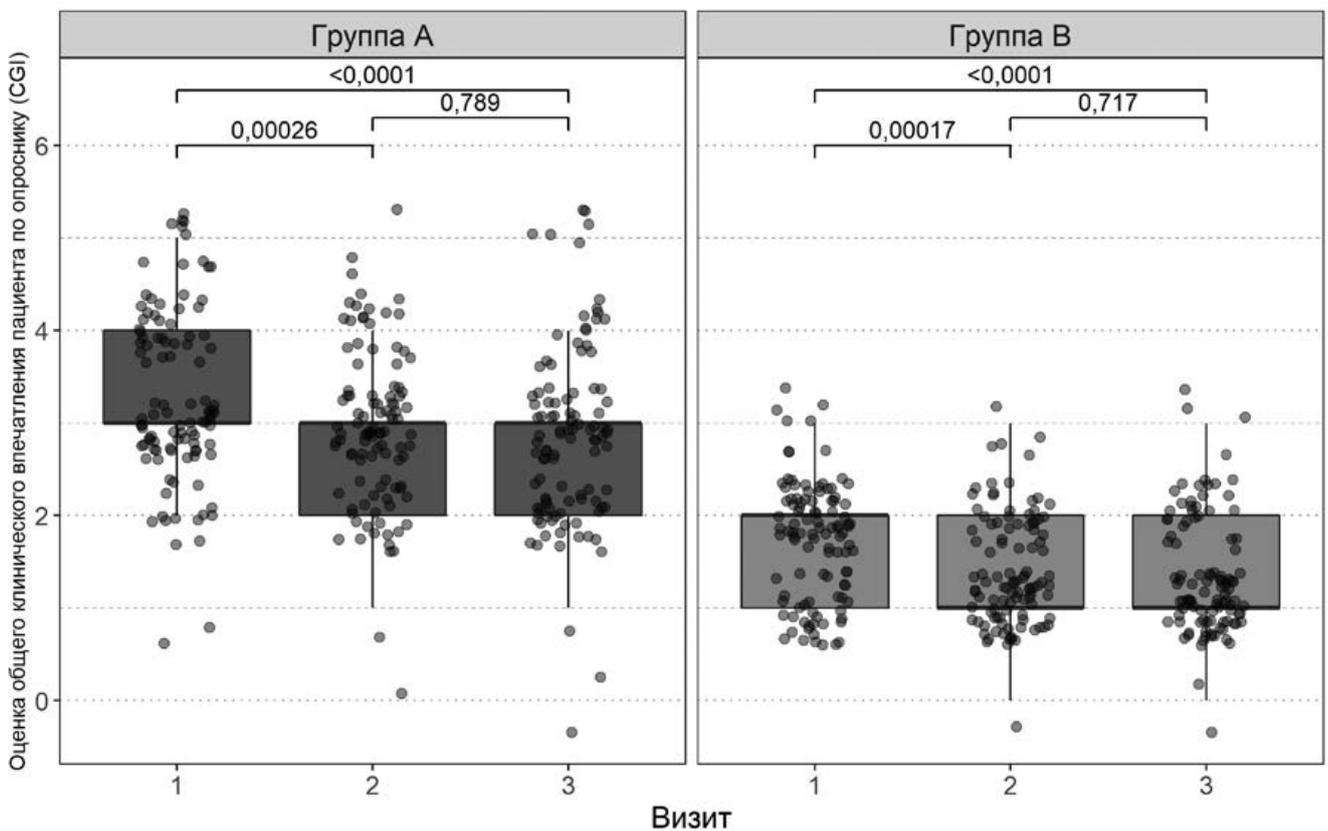


Рис. 5. Диаграмма изменения оценки общего клинического впечатления пациента по опроснику (CGI) по визитам.

Таблица 2. Распределение пациентов в соответствии с терапевтическим эффектом.

Терапевтический эффект	Контрольная группа			Основная группа		
	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Значительное улучшение	6 (6 %)	3 (3 %)	4 (4 %)	54 (51 %)	79 (75 %)	89 (85 %)
Умеренное улучшение	30 (29 %)	56 (53 %)	55 (52 %)	51 (49 %)	25 (24 %)	16 (15 %)
Минимальное (незначительное) улучшение, которое не меняет состояние больного	64 (61 %)	46 (44 %)	38 (36 %)	0	1 (1 %)	0
Без эффекта или ухудшение	4 (4 %)	0	8 (8 %)	0	0	0

Снижение интенсивности болевого синдрома и уменьшение степени функциональных нарушений у обследованных больных в обеих группах коррелировало с позитивными изменениями общего клинического впечатления врача по опроснику CGI в виде статистически значимого снижения тяжести расстройств между 1-м и 3-м визитами ($p < 0,0001$): у больных основной группы с 2 [1; 2] до 1 [1; 1], контрольной группы — с 4 [3; 4] до 3 [2; 3] (рис. 4). При этом эффективность терапевтического снижения тяжести расстройств по шкале CGI между группами пациентов статистически значимо различалась на визите 2 по абсолютным значениям ($p = 0,0041$) и на визите 3 по относительным ($p = 0,047$).

Для системного анализа эффективности терапии по общему клиническому впечатлению врача больные в обеих группах были распределены по категории тяжести состояния (табл. 1). Как следует из анализа представленных данных, количество больных в категории субъективной оценки «нормально, совсем не больно», «пограничное состояние», «слегка больно» было значительно большим в основной группе; а больных в категории «умеренно больно», «выражено больно» и «серьезно больно» не было совсем. Анализ перераспределения пациентов между категориями тяжести по шкале CGI показал статистическую значимость ($p < 0,0001$, тест Бхупкара) в обеих группах больных между визитами 1 и 3.

Аналогичные позитивные изменения общего клинического впечатления по опроснику CGI выявлены с точки зрения пациентов. В обеих группах пациентов (рис. 5) наблюдалось статистически значимое снижение тяжести расстройств, вызванных острой БНЧС, по данным оценки общего клинического впечатления пациента по опроснику CGI между первым (в основной группе 2 [1; 2], в контрольной — 3 [3; 4]) и вторым (в основной группе — 1 [1; 2], в контрольной — 3 [2; 3]) ($p < 0,001$), и первым и третьим (в основной группе — 1 [1; 2], в контрольной — 3 [2; 3]) визитами ($p < 0,0001$).

Кроме сравнительного анализа отдельных параметров состояния здоровья больных с острой БНЧС

(опросник ВАШ, шкала функциональных нарушений Роланда — Морриса, общего клинического впечатления по опроснику CGI) особое внимание было уделено оценке конечного терапевтического эффекта по мнению врача, в соответствии с которым больные распределялись на следующие категории: «значительное улучшение», «умеренное улучшение», «минимальное (незначительное) улучшение, которое не меняет состояние больного», «без эффекта или ухудшение» (табл. 2).

В обеих группах пациентов наблюдался статистически значимый терапевтический эффект между первым (в основной группе 54 человека со значительным улучшением, 51 — с умеренным; в контрольной группе — 6 и 30 человек соответственно) и вторым (в основной группе 79 человека со значительным улучшением, 25 — с умеренным; в контрольной группе — 3 и 56 человек соответственно) визитами по тесту Бхупкара с поправкой Бонферрони для всех парных сравнений ($p < 0,01$) и между визитами 1 и 3 (в основной группе 89 человек со значительным улучшением, 16 — с умеренным; в контрольной группе — 4 и 55 человек соответственно) визитами ($p < 0,01$).

Изменение степени терапевтического эффекта между визитами 2 и 3 было статистически незначимо в обеих группах (в основной группе $p = 0,935$, в контрольной группе $p = 0,072$). Однако на каждом визите наблюдались статистически значимые ($p < 0,01$) различия между группами обследованных больных; более того, отсутствие эффекта или ухудшение на последнем визите наблюдалось у 8 (7,6 %) пациентов контрольной группы, в то время как в основной группе таких больных не было.

Острая БНЧС по данным опросника EQ-5D-5L влияла на качество жизни больных, особенно на подвижность (умеренное влияние у 42,9 % пациентов), уход за собой (умеренное влияние у 38,6 %), привычную повседневную деятельность (умеренное влияние у 38,1 %) и дискомфорт (умеренное влияние у 39,5 %). При этом только у 25,2 % больных выявлено минимальное влияние на формирование

Таблица 3. Распределение пациентов всей выборки в зависимости от степени тяжести показателей по EQ-5D-5L в начале исследования.

Степень тяжести	Подвижность	Уход за собой	Привычная повседневная деятельность	Дискомфорт	Тревога / депрессия
Нет влияния	16 (7,6 %)	45 (21,4 %)	14 (6,7 %)	1 (0,5 %)	81 (38,6 %)
Минимальное влияние	67 (31,9 %)	53 (25,2 %)	69 (32,9 %)	30 (14,3 %)	53 (25,2 %)
Умеренное влияние	90 (42,9 %)	81 (38,6 %)	80 (38,1 %)	83 (39,5 %)	39 (18,6 %)
Серьезное влияние	37 (17,6 %)	27 (12,9 %)	32 (15,2 %)	80 (38,1 %)	27 (12,9 %)
Крайне серьезное влияние / нет активности	0 (0 %)	4 (1,9 %)	15 (7,1 %)	16 (7,6 %)	10 (4,8 %)

Таблица 4. Динамика распределения пациентов в зависимости от степени тяжести показателей EQ-5D-5L в группах.

Степень тяжести	Группа					
	контрольная			основная		
	Скрининг	Визит 2	Визит 3	Скрининг	Визит 2	Визит 3
Подвижность						
Нет влияния	8 (7,6 %)	11 (10,5 %)	23 (21,9 %)	8 (7,6 %)	44 (41,9 %)	73 (69,5 %)
Минимальное влияние	32 (30,5 %)	60 (57,1 %)	62 (59 %)	35 (33,3 %)	50 (47,6 %)	31 (29,5 %)
Умеренное влияние	43 (41 %)	28 (26,7 %)	16 (15,2 %)	47 (44,8 %)	11 (10,5 %)	1 (1 %)
Серьезное влияние	22 (21 %)	6 (5,7 %)	4 (3,8 %)	15 (14,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Крайне серьезное влияние / нет активности	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Уход за собой						
Нет влияния	22 (21 %)	18 (17,1 %)	34 (32,4 %)	23 (21,9 %)	53 (50,5 %)	85 (81 %)
Минимальное влияние	29 (27,6 %)	59 (56,2 %)	45 (42,9 %)	24 (22,9 %)	39 (37,1 %)	20 (19 %)
Умеренное влияние	39 (37,1 %)	24 (22,9 %)	24 (22,9 %)	42 (40 %)	10 (9,5 %)	0 (0 %)
Серьезное влияние	14 (13,3 %)	4 (3,8 %)	2 (1,9 %)	13 (12,4 %)	2 (1,9 %)	0 (0 %)
Крайне серьезное влияние / нет активности	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (2,9 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Привычная повседневная деятельность						
Нет влияния	5 (4,8 %)	10 (9,5 %)	22 (21 %)	9 (8,6 %)	37 (35,2 %)	66 (62,9 %)
Минимальное влияние	35 (33,3 %)	51 (48,6 %)	58 (55,2 %)	34 (32,4 %)	54 (51,4 %)	39 (37,1 %)
Умеренное влияние	38 (36,2 %)	31 (29,5 %)	22 (21 %)	42 (40 %)	11 (10,5 %)	0 (0 %)
Серьезное влияние	19 (18,1 %)	10 (9,5 %)	2 (1,9 %)	13 (12,4 %)	2 (1,9 %)	0 (0 %)
Крайне серьезное влияние / нет активности	8 (7,6 %)	3 (2,9 %)	1 (1 %)	7 (6,7 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Дискомфорт						
Нет влияния	0 (0 %)	3 (2,9 %)	14 (13,3 %)	1 (1 %)	34 (32,4 %)	55 (52,4 %)
Минимальное влияние	14 (13,3 %)	40 (38,1 %)	60 (57,1 %)	16 (15,2 %)	54 (51,4 %)	49 (46,7 %)
Умеренное влияние	38 (36,2 %)	50 (47,6 %)	29 (27,6 %)	45 (42,9 %)	16 (15,2 %)	1 (1 %)
Серьезное влияние	39 (37,1 %)	10 (9,5 %)	2 (1,9 %)	41 (39 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Крайне серьезное влияние / нет активности	14 (13,3 %)	2 (1,9 %)	0 (0 %)	2 (1,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Тревога / депрессия						
Нет влияния	37 (35,2 %)	30 (28,6 %)	33 (31,4 %)	44 (41,9 %)	63 (60 %)	86 (81,9 %)
Минимальное влияние	23 (21,9 %)	41 (39 %)	50 (47,6 %)	30 (28,6 %)	33 (31,4 %)	18 (17,1 %)
Умеренное влияние	24 (22,9 %)	25 (23,8 %)	20 (19 %)	15 (14,3 %)	9 (8,6 %)	1 (1 %)
Серьезное влияние	12 (11,4 %)	7 (6,7 %)	2 (1,9 %)	15 (14,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Крайне серьезное влияние / нет активности	9 (8,6 %)	2 (1,9 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

тревоги / депрессии, а крайне серьезное влияние обнаружено в части показателей (уход за собой, привычная повседневная деятельность, дискомфорт, тревога / депрессия) в 1,9–7,6 % случаев (табл. 3).

В процессе лечения в обеих группах больных наблюдалось статистически значимое улучшение качества жизни по данным опросника EQ-5D-5L относительно скрининга на визитах 2 и 3 (табл. 4). В контрольной группе на визите 3 сохранялось от 2 до 4 пациентов (2–4 %) с крайне серьезным влиянием по всем показателям опросника (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, дискомфорт, тревога / депрессия) и от 16 до 29 (15–27 %) — с умеренным влиянием.

В основной группе к визиту 3 отсутствовали пациенты с серьезным влиянием, а умеренное влияние на качество жизни наблюдалось в единичных случаях (1 % больных). При этом на визитах 2 и 3 различия показателей (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, дискомфорт, тревога / депрессия) между группами больных были статистически значимыми (тест Бхапкара, $p < 0,0001$ с поправкой на множественные сравнения Бонферрони). На этапе скрининга статистической значимости достигали только различия показателей «дискомфорт» и «тревога / депрессия» ($p = 0,017$, $p = 0,32$ соответственно).

С учетом представленных выше данных закономерным было статистически значимое улучшение общего состояния здоровья на основании суммарного балла по опроснику EQ-5D-5L в обеих группах пациентов между скрининговым визитом и визитами 2 и 3 ($p < 0,0001$). Динамика общего состояния здоровья по EQ-5D-5L статистически значимо ($p < 0,0001$) различалась в обеих группах: суммарный балл на визите 2 в основной группе составил 75 [70; 80], в контрольной — 60 [50; 65], на визите 3 — 85 [75; 90] и 60 [55; 70] соответственно (рис. 6). Это свидетельствует в пользу большей терапевтической эффективности противовоспалительного препарата Ракстан® в составе комплексной терапии больных с острой БНЧС.

Кроме этого, включение препарата Ракстан® в комплексное лечение острой БНЧС позволило добиться значительного сокращения количества нежелательных реакций, которые обычно свойственны препаратам группы НПВП: в основной группе больных, принимавшей исследуемый препарат, не было зафиксировано ни одной нежелательной реакции, в то время как в контрольной группе у 4 пациентов отмечены НЯ (1 — тошнота, боль в желудке; 2 — тошнота, головокружение; 3 — боль в желудке, диарея, 4 — тошнота), что потребовало применения симптоматических средств лечения. Данное обстоятельство

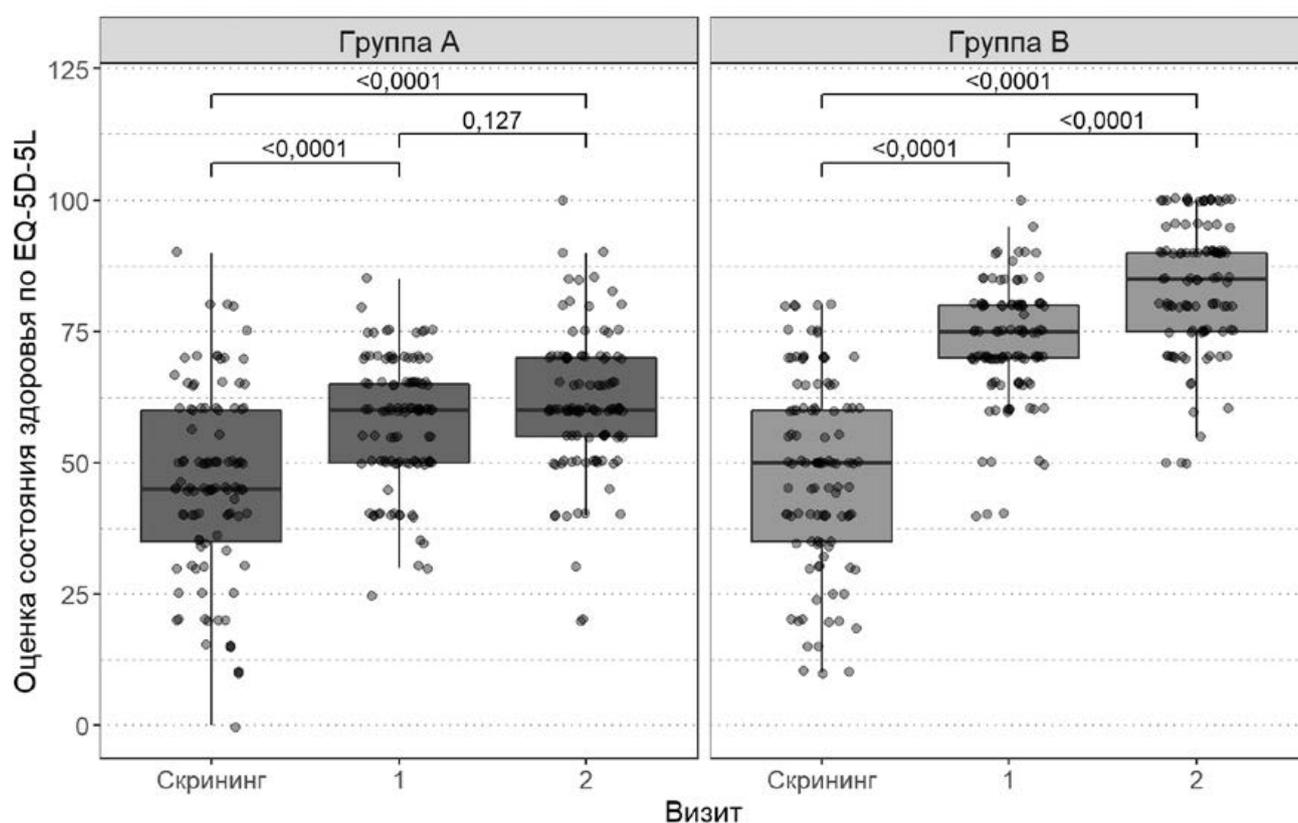


Рис. 6. Диаграмма изменения значения показателя общего состояния здоровья по EQ-5D-5L.

представляется очень важным аргументом в пользу выбора препарата Ракстан®, поскольку нежелательные реакции отрицательно влияют на приверженность пациентов к терапии и на долгосрочный прогноз развития основного заболевания, сопровождающегося острой БНЧС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненное исследование согласуется с современной доктриной рациональной терапии острой БНЧС, в основе которой лежит применение НПВП, обладающих противоболевым и противовоспалительным действием, в качестве препаратов первой линии. Несмотря на относительную сопоставимость выраженности обезболивающего действия различных НПВП, назначаемых в терапевтических дозировках, соотношение противоболевого и противовоспалительного эффектов данных лекарственных средств может различаться, что следует учитывать при выборе оптимального препарата для конкретного пациента с острой БНЧС [5, 6].

Особенно это связано с тем, что качественное купирование острых болевых синдромов при патологии позвоночника является обязательным условием для профилактики хронизации боли вследствие «лечебно-обусловленного истощения ноцицептивного трафика». Поэтому проблема выбора НПВП в зависимости от патогенетического варианта дорсопатии с учетом анализа триггеров боли (структурных изменений опорно-двигательного аппарата позвоночника) находится в стадии интенсивного изучения [2, 3, 5, 6].

Флурбипрофен (Ракстан®) — производное фенилпропионовой кислоты, является типичным представителем НПВП. Данный препарат угнетает активность циклооксигеназ 1-го и 2-го типов, подавляя реакции арахидонового каскада и ингибируя синтез как простагландинов, так и тромбксана А₂, что позволяет ему оказывать мощное системное противоболевое и противовоспалительное действие. Флурбипрофен отличается от других НПВП большим опытом клинического применения, который насчитывает несколько десятилетий, также как и некоторые другие широко используемые в клинической практике препараты данной группы, например диклофенак [7, 8].

Проведенные клинические исследования позволили установить высокую терапевтическую эффективность флурбипрофена (быстрое наступление обезболивающего эффекта и продолжительное действие) для купирования острой боли средней и высокой степени интенсивности наряду с высоким профилем его безопасности и хорошей переносимостью [7]. Особенно это относится к такой распространенной группе заболеваний как дорсопатии.

В одном из исследований, включившим 40 пациентов с хронической дорсалгией, проведен сравнительный анализ эффективности флурбипрофена (20 пациентов получали его по 100 мг 2 раза в сутки 4 нед.) и плацебо в отношении влияния на выраженность болевого синдрома, сроки купирования боли, результатов лечения по мнению самого пациента и лечащего врача, выраженность депрессивных проявлений, а также значимость влияния заболевания на качество жизни больного [7]. Авторами установлено, что флурбипрофен приводит к более полному и раннему купированию болевого синдрома, более раннему расширению возможности самообслуживания по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Кроме этого, лечение флурбипрофеном оказалось более эффективным по сравнению с плацебо по мнению как врача, так и больного; а НЯ одинаково часто регистрировались в обеих группах.

Аналогичный профиль результатов получен в нашем исследовании при острой БНЧС, выполненном при анализе 210 клинических наблюдений. Все пациенты были случайным образом рандомизированы на две однотипные группы: основную (В), в которой для лечения больных в составе комплексной терапии использовался флурбипрофен, и контрольную (А), в которой для лечения больных в составе комплексной терапии использовались другие НПВП. Наибольшее количество пациентов в обеих группах (68 %) имели умеренный уровень боли со значением ВАШ 45–74 баллов, 20 % — сильную боль с ВАШ от 75 до 100 баллов.

Разница в темпах снижения выраженности боли по ВАШ между группами была очевидна уже с первого визита (7 дней от начала лечения) и в среднем составляла 20 баллов на каждом последующем визите. К концу наблюдения средняя разница между группами составляла 19 баллов (75 %) по шкале ВАШ в пользу больных основной группы; в частности, на визите 3 90 % пациентов основной группы достигли нулевого уровня боли по шкале ВАШ, в то время как в контрольной — только 50 %.

Кроме того, пациенты в группе, получавшей Ракстан®, через две недели после окончания лечения (третий визит) продемонстрировали 100 % отсутствие рецидива болевого синдрома после курса лечения препаратом — ни у одного пациента не было отмечено рецидива болевого синдрома.

Кроме изучения обезболивающего эффекта флурбипрофена, большое значение имеет оценка его безопасности. Так, в одном из исследований на основании анализа данных 200 пациентов (средний возраст 52,7 (22–72) года, 71 % женщины) с остеоартритом (n = 50), ревматоидным артритом

(n = 130), анкилозирующим спондилитом (n = 20), которые ежедневно получали по 200 мг флурбипрофена, были получены убедительные данные о безопасности применения данного препарата [8]. Это согласуется с результатами нашего и других исследований [9].

Существенным преимуществом флурбипрофена является умеренное хондропротективное действие, что очень важно при лечении дорсопатий, поскольку, к сожалению, некоторые представители НПВП негативно влияют на костную и хрящевую ткань, что продемонстрировано в условиях эксперимента и в клинических исследованиях [10, 11]. Применение флурбипрофена способно замедлять резорбцию костной ткани, предупреждать внекостное накопление солей кальция, что предупреждает оксификацию связок при остеоартрите [12, 13]. Наличие указанных свойств флурбипрофена дает веские основания рассматривать его не только как обезболивающее лекарственное средство, но и как болезнь-модифицирующее средство, замедляющее прогрессирование основных проявлений спондилоартроза.

В связи с этим становится понятным более значительное снижение степени функциональных нарушений, связанных с острой БНЧС, у больных основной группы по опроснику Роланда — Морриса: в среднем улучшение повседневной активности пациента по опроснику Роланда — Морриса составило 69 % (41,6 балла), в то время как в контрольной группе — 24 % (14,3 балла).

Наше прямое сравнительное исследование — первое в своем роде, в котором была предпринята попытка оценить эффективность и безопасность кратковременного применения флурбипрофена в лечении пациентов с острой БНЧС. Поэтому была проведена оценка эффективности терапии на основании общего клинического впечатления врача и пациента по опроснику CGI; в основной группе больных 86 пациентов из 105 оценили свое состояние как «полностью нормальное», в то время как в контрольной группе только 1 пациент дал такую оценку. В свою очередь, индекс эффективности лечения статистически значимо различался между группами на каждом визите; к окончанию курса терапии значительное улучшение и ремиссия наблюдались у 89 пациентов, в то время как в контрольной группе — только у 4 пациентов, а у 50 % пациентов этой группы удалось добиться только частичной ремиссии. Отсутствие эффекта или ухудшение на последнем визите наблюдалось у 8 (7,6 %) пациентов контрольной группы, в основной группе таких пациентов не было, что позволяет рассматривать флурбипрофен (Ракстан®) в качестве препарата выбора для лечения пациентов с острой БНЧС.

Одним из преимуществ флурбипрофена, по нашим данным и сведениям других авторов, является низкий риск лекарственных взаимодействий, что обеспечило возможность его применения в комбинации с другими средствами противоболевого действия (миорелаксанты, витамины группы В), а также хорошая переносимость [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кратковременное (до 10 сут) применение флурбипрофена (Ракстан®) в дозе 200 мг/сут эффективно и безопасно при острой БНЧС. Данный препарат уменьшает выраженность болевого синдрома (по шкале ВАШ), увеличивает повседневную активность пациентов и улучшает качество их жизни (в соответствии с опросниками Роланда — Морриса и EQ-5D-5L) уже к 7-м суткам лечения достоверно лучше, чем другие НПВП, в частности, диклофенак. С учетом отсутствия НЯ (по нашим данным) это позволяет рекомендовать флурбипрофен в качестве эффективного обезболивающего средства для широкой клинической практики.

Литература

- Kindler L.L., Jones K.D., Perrin N. et al. Risk factors predicting the development of widespread pain from chronic back or neck pain // *J. Pain*. 2010. Vol. 11. № 12. P. 1320–1328.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. Болевые синдромы в клинической практике врача-невролога: патофизиология и принципы фармакотерапии // *Клиническая фармакология и терапия*. 2017. Т. 27. № 5. С. 10–18.
- Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 2. CD012087.
- Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Ханмурзаева С.Б., Шемшединова А.М. Возможность применения флурбипрофена у пациентов с дорсалгией. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (9): 71–75. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200366
- Wang R., Bathon J.M., Ward M.M. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Potential Disease-Modifying Medications in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):518-528. <https://doi.org/10.1002/art.41164>
- Chou R., Côté P., Randhawa K et al. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low- and middle-income communities. *Eur Spine J* 2018; 27 (Suppl. 6): 851–60. DOI: 10.1007/s00586-017-5433-8
- Güven Z., Ofluoglu D., Ozaras N., Kayhan O. Kronik bel agrisinde flurbiprofenin etkinligi: placebo kontrollu çift kor calisma. *Romatizma* 2000; 15 (2): 161–5.
- Rovenský J., Miceková D. Six-month prospective study to monitor the treatment of rheumatic diseases with sustained-release flurbiprofen. *Drugs Exp Clin Res* 2000; 26 (1): 19–24.
- Bally M., Dendukuri N., Rich B et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017; 357: j1909. DOI:10.1136/bmj.j1909
- Janssen M., Caron M., van Rietbergen B et al. Impairment of the chondrogenic phase of endochondral ossification in vivo by inhibition of cyclooxygenase-2. *Eur Cell Mater* 2017; 34: 202–16. DOI:10.22203/eCM.v034a13
- Pourakbari R., Khodadadi M., Aghebbati-Maleki A et al. The potential of exosomes in the therapy of the cartilage and bone complications; emphasis on osteoarthritis. *Life Sci* 2019; 236: 116861. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116861
- Salari P., Abdollahi M. Controversial effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone: a review. *Inflammat Allergy/Drug Targ* 2009; 8: 165–75.
- Cui X., Ding Q., Shan R-N et al. Enantioseparation of flurbiprofen enantiomers using chiral ionic liquids by liquid-liquid extraction. *Chirality* 2019; 31 (6): 457–67. DOI: 10.1002/chir.23071
- Fujii Y., Itakura M. Comparison of lidocaine, metoclopramide, and flurbiprofen axetil for reducing pain on injection of propofol in japanese adult surgical patients: a prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Clin Therapeut* 2008; 30 (2): 280–6.

Ракстан[®]

флурбипрофен 100 мг 10 и 30 таблеток

БЫСТРЫЙ

СИЛЬНЫЙ

анальгетик



**Оказывает мощное
противоболевое и быстрое
противовоспалительное
действие**

**Высокий профиль
безопасности**

**Низкий риск лекарственных
взаимодействий**

Данилов Ал.Б. и соавторы Меркулова Д.М.,
Живолупов С.А. и др.
«Клиническая эффективность и безопасность
применения препарата Ракстан у пациентов
с острой болью в поясничном отделе позвоночника».
Manage Pain 2022.



Отсканируй
меня!



Нейромидин — неоадьювантный анальгетик. Новые возможности безопасного обезболивания. И не только...

По материалам Симпозиума «О боли в спине замолвите слово» в рамках 18-й Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские Чтения» (10–12 февраля 2022 г., Москва)

«Идея, которая не кажется опасной,
и не идея вовсе».

Oscar Wilde (1854–1900),
ирландский писатель и поэт.

«По количеству лет жизни, потерянных
вследствие стойкого ухудшения здоровья,
среди всех НЕинфекционных заболеваний
боль в спине занимает 1 место».

Global Burden of Disease Study,
Lancet, 2015.

Спикеры:

Наталья Александровна Супонева — д-р. мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный Центр Неврологии», г. Москва

«Острая и хроническая боль в спине и ноге: общие принципы диагностики»

Данилов Андрей Борисович — д-р. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, г. Москва

«Холинергическая система выходит из берегов: влияние на боль, воспаление, ожирение»

Живолупов Сергей Анатольевич — д-р. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

«Безопасная терапия хронической боли в спине с применением антихолинэстеразных препаратов — миф или реальность?»

Острая и хроническая боль в спине — одна из самых частых причин обращений к терапевту, врачу общей практики и/или неврологу. В 90 % случаев у пациентов диагностируется люмбалгия неспеци-

фического характера, источниками которой являются мышцы, межпозвоночные диски, поясничные фасеточные суставы, крестцово-подвздошные сочленения. У 3–5 % пациентов выявляется дискогенная

пояснично-крестцовая радикулопатия (ПКР), которая связана с повреждением поясничных L1 — L5 и S1 спинно-мозговых нервов вследствие их компрессии компонентами межпозвонкового диска. Клинически это проявляется болью и/или нарушением чувствительности в соответствующих дерматомах, слабостью в связанных миотомах, а также снижением или утратой коленного или ахиллова рефлексов.

Причиной боли в спине с иррадиацией в ногу у 99 % пациентов являются дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, такие как грыжи диска, гипертрофия желтой связки, остеофиты, гипертрофия фасеточных суставов, фораминальный стеноз, спондилолистез, узкий позвоночный канал. Но особого внимания заслуживает всего 1 % пациентов, у которых причиной боли в спине и ноге могут быть новообразования (невринома *mts*, карциноматоз оболочек), врожденные аномалии (АВ мальформации, арахноидальные и синовиальные кисты), инфекции (остеомиелит, опоясывающий герпес, болезнь Лайма, ВИЧ), воспаления (саркоидоз, васкулит), эндокринная патология (сахарный диабет, болезнь Педжета, акромегалия). При дифференциальной диагностике необходимо обращать внимание на отягощенный анамнез и общее клиническое впечатление при осмотре пациента, чтобы в рутинной практике не пропустить редкий диагноз.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОСМОТРА ПАЦИЕНТА С БОЛЬЮ В СПИНЕ В 5 ЭТАПОВ ЗА 5 МИНУТ (пациент раздет)

Этап 1. Положение стоя, без движений — уточняем жалобы, локализацию и иррадиацию боли, локальные напряжения мышц. При внешнем осмотре фиксируем внимание на надплечьях, углах лопаток, крыльях позвоночных костей, подъягодичных и подколенных складках, ступнях.

Этап 2. Положение стоя — наклоны вперед (где локализуется боль) и назад (оценка подвижности поясничного отдела позвоночника). Пройти на носках (сила мышц, миотом S1), затем на пятках (сила мышц, миотом L5), присесть на корточки, встать без опоры (сила мышц, миотомы L2, L3, L4).

Этап 3. Сидя на кушетке. Сухожильные рефлексy — симметричность и выраженность (коленные — сегменты L2 — L4, ахилловы — сегмент S1). Симптомы натяжения L5 — S1 — пассивно разогнуть ногу в коленном суставе с оценкой отклонения корпуса назад (эквивалент симптома Ласега в положении сидя).

Этап 4. Лежа на спине. Нарушения чувствительности (симметричности) на внутренней поверхности голени (L4), между 1 и 2 пальцем стопы (L5), латеральной поверхности стопы (S1). Сила в разгибателе

1 пальца стопы (миотом S1). Симптом Ласега — информативен под углом от 30 до 70° (корешки L5 — S1). «Истинный» положительный синдром Ласега усиливается тыльным сгибанием стопы (симптом Брагарда). Боль в спине — неспецифический ответ. Боль при поднятии ног на 70° и выше — либо норма, либо радикулопатия.

Оценка тазобедренного сустава с двух сторон и пояснично-крестцового сочленения (внутренняя и наружная ротация). Ногу согнуть в тазобедренном суставе и колене под углом 90°. При патологии тазобедренных суставов при внутренней ротации появляется боль в паху или в ягодице, или по передне-медиальной поверхности бедра. Из положения внутренней ротации бедра привести колено к животу (натягиваем грушевидную мышцу) — при боли в ягодице возможен синдром грушевидной мышцы (в этом случае необходим более детальный осмотр на боку для определения степени вовлечения мышцы в симптомокомплекс).

Этап 5. Лежа на животе (подложить под живот подушку). Пальпация остистых отростков от L5 вверх до L1. Умеренная болезненность неспецифична. Резкое усиление боли — перелом?, инфекция?, опухоль? Сила и тонус ягодичных мышц при напряжении (миотом S1). Тест натяжения бедренного нерва при подзрении на радикулопатию L3 — L4 — согнуть ногу под углом 90°, поднять вверх на 10–15° — боль по передней или передне-медиальной поверхности бедра. Боль в спине — неспецифична.

В результате осмотра определяем:

- Неспецифичность / специфичность боли в спине
- признаки поражения корешков L2 — L5 — S1
- признаки вовлечения миотомов L4, L5, S1
- наличие сегментарных расстройств чувствительности L4, L5, S1
- признаки патологии тазобедренного сустава, пояснично-крестцового сочленения
- есть ли синдром грушевидной мышцы

РАЗВЕНЧАНИЕ МИФА О ГРЫЖЕ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА КАК ПРИЧИНЕ БОЛИ В СПИНЕ

При назначении инструментальных исследований у многих людей молодого, пожилого и старческого возраста, однако в большинстве случаев они протекают бессимптомно. Наличие грыжи у пациента с болью в спине не означает, что она является причиной болевого синдрома [1]. Следует отметить, что назначение МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника у большей части пациентов с болью в спине и иррадиацией в ногу не является обязательным.

Важная информация о грыжах дисков

Дискогенные ПКР протекают благоприятно: в течение 4–12 недель (1–3 мес) от момента появления симптомов состояние улучшается у каждого второго пациента. У большинства (55–70 %) симптомы постепенно исчезают в течение года [2]. Результаты опубликованных когортных наблюдений позволяют проследить «жизненный путь» межпозвонковой грыжи, и эти результаты успокаивают и вдохновляют врачей и их пациентов. В течение 1 года приблизительно 60–70 % визуализированных грыж межпозвоночных дисков уменьшаются в 2 раза и более (Meuo Clinic, 2015). При протрузии диска регресс наблюдается в 41 % случаев, при экструзии диска регресс фиксируется в 70 % случаев. При секвестрированной грыже — спонтанный частичный регресс в 96 % случаев, спонтанный полный регресс в 43 % случаев [3]. Эти данные, безусловно, обнадеживают и позволяют значительно снизить градус катастрофизации у пациента с вновь выявленной грыжей при наличии боли в спине, что, в свою очередь, способствует повышению комплаенса и эффективности консервативной терапии.

Консервативное лечение или микродискэктомия?

Тем не менее, есть ряд объективных клинических показаний для экстренного хирургического вмешательства в ранние сроки — это синдром поражения корешков «конского хвоста», для которого характерно онемение в промежности, слабость в стопах, тазовые нарушения. В таких экстренных случаях операция достоверно уменьшает боль и инвалидизацию (уровень рекомендаций А).

Операция в отдаленные сроки показана при боли в спине и ноге (дискогенная радикулопатия), которая сохраняется в течение 6–12 недель при адекватной консервативной терапии. Операция достоверно уменьшает боль и улучшает функциональную активность по сравнению с длительной консервативной терапией (уровень рекомендаций А).

Холинергическая система и боль

В 2020 г. была издана одна из лучших книг, обобщающая и расширяющая все наши представления о холинергической системе и об ацетилхолине (АХ) — Behavioral Pharmacology of the Cholinergic System (Editors: Mohammed Shoaib, Tanya L. Wallas) [4]. Впервые в таком масштабе был проанализирован молекулярно-биологический спектр всех возможных механизмов обезболивающего действия антихолинэстеразных препаратов, что позволяет по новому оценить их фармакотерапевтические возможности. Это издание стало фундаментальным подтверждением результатов обзора Molecular, Cellular and Circuit

Basis of Cholinergic Modulation of Pain, опубликованного в 2018 г. в журнале Neuroscience [5], в котором Naser P.V. и Kuner R. привели достоверные доказательства того, что АХ, являясь ключевым компонентом вегетативной нервной системы, действует и как нейромедиатор и нейромодулятор при высвобождении из ключевых групп холинергических проекционных нейронов и интернейронов, распределенных по центральной нервной системе. Прошло более сорока лет с тех пор, как было обнаружено, что холинергическая передача глубоко изменяет восприятие боли. Прямая активация холинергических рецепторов или расширение действия эндогенного АХ посредством фармакологической блокады ацетилхолинэстеразы снижает боль как у грызунов, так и у людей. И наоборот — ингибирование мускариновых холинергических рецепторов вызывает ноцицептивную гиперчувствительность. За последние годы наметился значительный прогресс в понимании того, что на все структуры периферической и центральной нервной системы оказывает влияние холинергическая модуляция боли. Рецепторы АХ глубоко регулируют ноцицептивную передачу на уровне спинного мозга посредством пре-, а также постсинаптических механизмов. Важнейшие зоны мозга, вовлеченные в процесс модуляции боли, такие как первичная соматосенсорная кора, островная кора, передняя поясная кора, медиальная префронтальная кора и нисходящие модуляторные системы, подвержены влиянию холинергической модуляции. Сегодня с уверенностью можно говорить о том, что обнаружены прямые проекции холинергической системы от нейрона в стволе в спинной мозг, что предполагает нисходящий контроль, который давно выявлен в отношении норадренергической, серотонинергической, дофаминергической систем, для ГАМК. Можно сделать вывод о научно-обоснованном праве существования холинергической нисходящей системы модуляции боли, что доказывает правомерность обезболивающей эффективности антихолинэстеразных препаратов.

Холинергическая противовоспалительная система — роль вагуса и АХ в регуляции воспаления

Известно, что вагус (система блуждающего нерва — важнейший элемент парасимпатической системы), является самым длинным нервом в организме человека и оказывает регулирующее действие на моторику и метаболические процессы в жизненно важных органах. Недавно опубликованные данные расширяют наше представление о функциях вагуса, имеющего непосредственное отношение к контролю воспаления через влияние на макрофаги, на которых локализованы холинергические рецепторы (рис. 1).

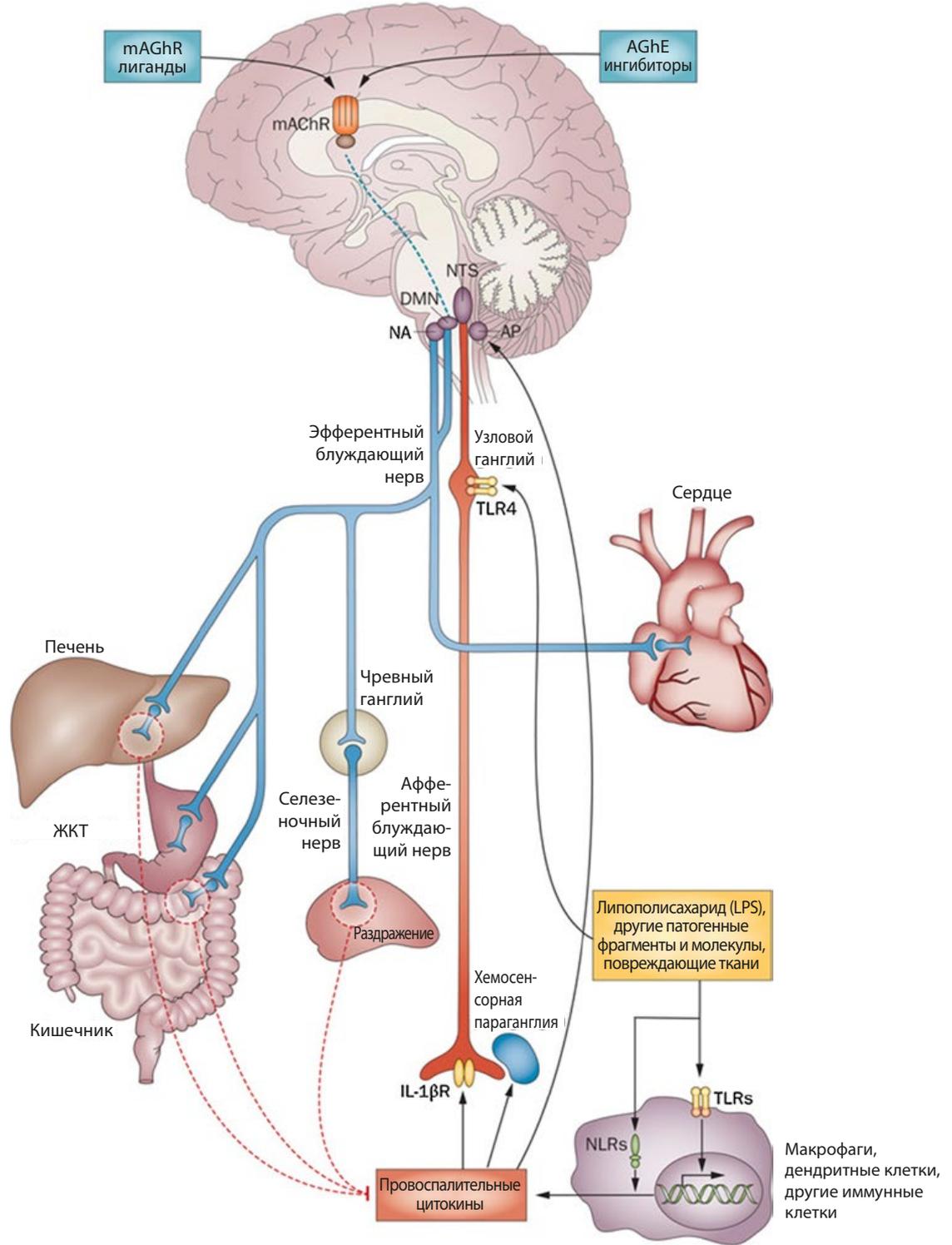


Рис. 1. Функциональная анатомия воспалительной реакции* [6].

*Медиаторы воспаления, такие как цитокины, высвобождаются активированными макрофагами и другими иммунными клетками, когда TLR и NLR (рецепторы на поверхности макрофагов) активируются при иммунном ответе. Эти медиаторы обнаруживаются сенсорными компонентами афферентного плеча воспалительного рефлекса (красный). Нейронные взаимосвязи между структурами головного мозга (NTS, AP, DMN, NA) объединяют афферентную передачу сигналов и иммунорегуляторный ответ, опосредованный эфферентным блуждающим нервом. Эфферентный холинергический выход блуждающего нерва в селезенку, печень и желудочно-кишечный тракт (синие линии) регулирует иммунную активацию и подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов (пунктирные красные линии). Эфферентные волокна блуждающего нерва взаимодействуют с селезеночным нервом для подавления высвобождения провоспалительных цитокинов в селезенке — основном органе источнике фактора некроза опухоли (NF-κB) и других провоспалительных цитокинов при эндотоксемии и других воспалительных состояниях. Это эфферентное холинергическое звено воспалительного рефлекса называется холинергическим противовоспалительным путем и может активироваться в головном мозге через mAChR-опосредованные механизмы, запускаемые агонистами M1 mAChR и другими лигандами mAChR, а также ингибиторами AChE. Сокращения: mAChR — мускариновый ацетилхолиновый рецептор; AChE — ацетилхолинэстераза, LPS — липополисахарид (эндотоксин).

АХ высвобождается из парасимпатических нейронов и взаимодействует с мускариновыми рецепторами АХ не только в органах (mAChR), но и в макрофагах. АХ ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов и воспаление, действуя на ацетилхолиновые рецепторы ($\alpha 7nAChR$) в макрофагах [6].

Молекулярные механизмы холинергического контроля воспаления

АХ через активацию холинергических рецепторов ($7nAChR$) в макрофагах ингибирует фактор некро-

за опухоли (NF- κB) и каскадный сигналинг, ведущий к синтезу провоспалительных цитокинов (рис. 2) [7].

Описывая холинергический воспалительный ответ, необходимо отметить, что блуждающий нерв — основной проводник для связи между головным мозгом и периферией. Аfferентные нейроны вагуса, находящиеся в узловых ганглиях и оканчивающиеся в ядре одиночного пути, воспринимают изменения периферических воспалительных и метаболических молекул и передают эту информацию мозгу. Модуляция посредством эfferентных холинергических во-

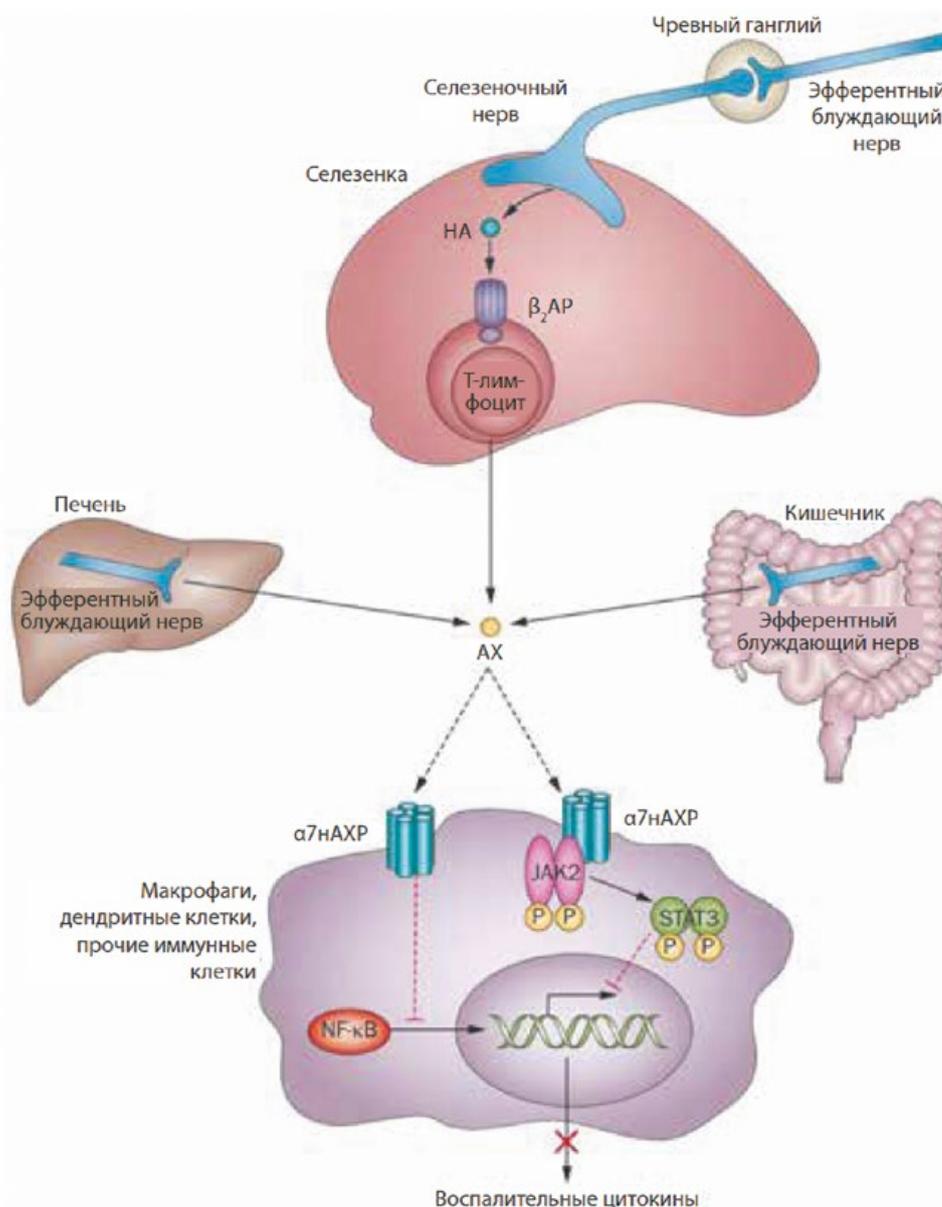


Рис. 2. Молекулярные механизмы холинергической регуляции воспаления* [7].

*Активность эfferентного блуждающего нерва транслируется в опосредованную катехоламинами активацию высвобождения АХ Т-клетками в селезенке и в прямое высвобождение АХ из окончаний эfferентного блуждающего нерва в других органах. Ингибирование ядерной транслокации NF- κB и активация JAK2-STAT3-опосредованного сигнального каскада в макрофагах и других иммунных клетках участвуют в холинергическом $\alpha 7nAChR$ -опосредованном контроле продукции провоспалительных цитокинов. Сокращения: АХ — ацетилхолин; $\beta 2 AP$ — $\beta 2$ адренергический рецептор; JAK2 — янускиназа 2; $\alpha 7nAChR$ — $\alpha 7$ никотиновый ацетилхолиновый рецептор; НА — норадреналин; NF- κB — фактор некроза опухоли κB ; STAT3 — преобразователь сигнала и активатор транскрипции.

локон, берущих начало в дорсальном двигательном ядре, играет важную роль в контроле воспаления и метаболических нарушений.

Важна роль вагуса и АХ в воспалительных и метаболических процессах. На сегодняшний день мы имеем неоспоримые данные о том, что воспаление при ожирении — основной фактор, способствующий метаболическим нарушениям и связанный с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, когнитивных нарушений и других патологических состояний. Доклинические и клинические исследования продемонстрировали эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы, биоэлектронной стимуляции блуждающего нерва (СБН) и агонистов ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 7$ нАХР) в облегчении воспаления, метаболических нарушений и улучшении когнитивной функции (рис. 3) [7].

Делая акцент на роль макрофагов в периферической регуляции ноцицепции, можно привести опубликованные в 2021 г. данные Domoto R. и соавт., которые свидетельствуют о том, что макрофаги взаимодействуют с первичными сенсорными нейронами в периферических тканях и в спинномозговом ганглии и регулируют не только воспалительные ответы, но и болевые сигналы [8]. В более ранней публикации Kiguchi N. и соавт. показали, что макрофаги модулируют периферическую и центральную сенситизацию, а агонисты ацетилхолиновых рецепторов (ингибиторы ацетилхолинэстеразы) снижают активность М1 макрофагов, и, как следствие, уменьшают периферическую, центральную сенситизацию, что ведет к облегчению нейропатической боли [9].

Нейромидин® — адъювантный анальгетик

Ингибитор ацетилхолинэстеразы ипидакрин в течение многих лет успешно применяется в российской клинической практике. В настоящее время ипидакрин выпускается латвийской компанией Олайнфарм под торговым наименованием Нейромидин® в лекарственных формах: таблетки 20 мг и раствор для внутримышечных инъекций 5/15 мг/мл. Фармакокинетические характеристики: период полураспределения в тканях — 40 минут; период полувыведения при парентеральном введении — 2–3 часа; максимальная концентрация в крови достигается через 1 ч после перорального введения; препарат на 40–55 % связывается с белками крови, адсорбируется из двенадцатиперстной кишки и, в меньшей степени, из желудка и кишечника; элиминируется через почки и внепочечные механизмы (секреция с желчью и биотрансформация).

Основные механизмы действия ипидакрина — блокада ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечных синапсах и головном мозге, избирательная блока-

да калиевых каналов мембран (ключевой механизм действия) и, связанные с этим увеличение скорости вхождения ионов кальция в окончания аксонов, и удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса (обеспечение выхода большого количества АХ в синаптическую щель). Антихолинэстеразный эффект ипидакрина отличается кратковременностью (20–30 мин) и обратимостью, в то время как блокада калиевой проницаемости мембраны сохраняется в течение 2-х часов после введения. Менее выражена блокада активности натриевых каналов, и связанный с этим седативный эффект практически не проявляется.

Ипидакрин является частичным агонистом М2-холинэргических рецепторов, с этим ассоциированы механизмы нейропластичности [10]. Нейропластичность — фундаментальный механизм аллостатической адаптации структур нервной системы к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды, реализуемый за счет преобразований центральных моторных и сенсорных проекционных зон в коре головного мозга, синаптической модуляции клеточных и молекулярных перестроек.

Эффекты нейропластичности продемонстрированы в ходе экспериментов по периферической сенсорной депривации (деафферентация при местной анестезии, пересечении периферических нервов, ампутации конечностей), выявивших, что зона первичной сенсорной области коры головного мозга, соответствующая поврежденному рецептивному полю, становилась восприимчивой для стимулов из соседних сенсорных участков. Таким образом, функциональная зона коры, прилежащая к депривированному корковому полю, расширялась за счет последней [11]. Сходные изменения наблюдались и в первичной моторной зоне коры головного мозга (М1) при повреждениях периферических двигательных нервов, когда происходило расширение корковых полей, прилежащих к соматотопической зоне, соответствующей поврежденной части тела [12].

Особая роль в процессе нейропластичности отводится модуляции активности нейротрансмиттеров — АХ, серотонина, норадреналина, дофамина, адреналина и ряда других. Важной особенностью является способность нейротрансмиттерных систем модулировать взаимную активность как на уровне центральной, так и периферической нервной системы. Выявлена тесная связь между пластическими изменениями головного мозга, связанными с метаболизмом моноаминов, и тревожно-депрессивными расстройствами. Важным является тот факт, что наличие тревожных расстройств достоверно увеличивает сроки лечения и восстановления утраченных функций [13].

Ипидакрин занимает особое место среди лекарственных средств, используемых для стимуляции спрутинга (регенерации) периферических нервов при их повреждении. Ингибируя ацетилхолинэстеразу и блокируя калиевые и натриевые каналы мембраны клетки, ипидакрин усиливает действие не только

АХ на гладкие мышцы, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина. На основании результатов ряда исследований обсуждается влияние ипидакрина на стимуляцию процесса нейропластичности на периферическом и центральном уровне при различных заболеваниях и травмах нервной системы [14, 15].

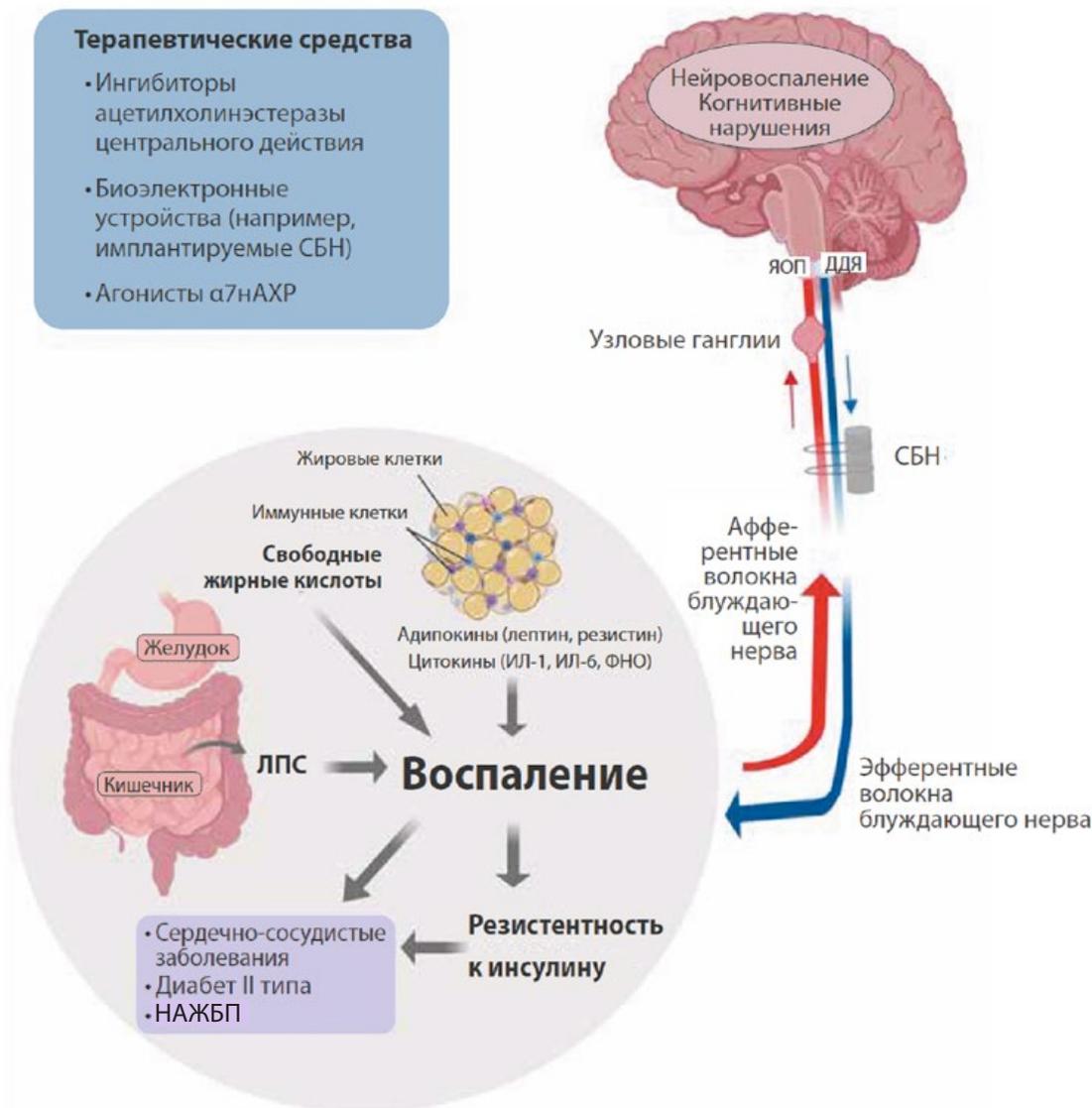


Рис. 3. Роль вагуса и АХ в воспалении и метаболических процессах* [7].

*Холинергический контроль воспаления и метаболических нарушений при расстройствах, вызванных ожирением. Воспаление при ожирении является основным фактором инсулинорезистентности и других метаболических нарушений, связанных с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и других заболеваний. Основными факторами, которые способствуют этому вялотекущему хроническому воспалению, являются: адипокины и цитокины, высвобождаемые из увеличенных адипоцитов и иммунных клеток, инфильтрирующих жировую ткань; липосахариды (ЛПС) в результате изменения микробиоты и повышения проницаемости кишечника; и повышенный уровень свободных жирных кислот. Воспаление и нейровоспаление при ожирении также связаны с когнитивными нарушениями. Блуждающий нерв обеспечивает основной канал связи между мозгом и периферией. Аfferентные (сенсорные) нейроны, находящиеся в узловых ганглиях и оканчивающиеся в nucleus tractus solitarius (NTS), обнаруживают изменения в периферических воспалительных и метаболических молекулах и передают эту информацию в мозг. Передача сигналов через эfferентные холинергические волокна, берущие начало в дорсальном моторном ядре (DMN), играет важную роль в контроле воспаления и метаболических нарушений. Мозговая холинергическая передача сигналов также участвует в регуляции познания и контроле нейровоспаления. Мозг и периферические (блуждающий нерв) холинергические сигналы могут быть изучены для терапевтического эффекта при ожирении и состояниях, связанных с ожирением. Доклинические и клинические исследования показали эффективность галантамина и других ингибиторов ацетилхолинэстеразы центрального действия, биоэлектронных стимуляторов блуждающего нерва (СБН) и агонистов $\alpha 7nAChR$ в облегчении воспаления, метаболических нарушений, нейровоспаления и улучшения когнитивных функций.

Обезболивающая эффективность препарата Нейромидин® в комплексном лечении пояснично-крестцовых радикулопатий

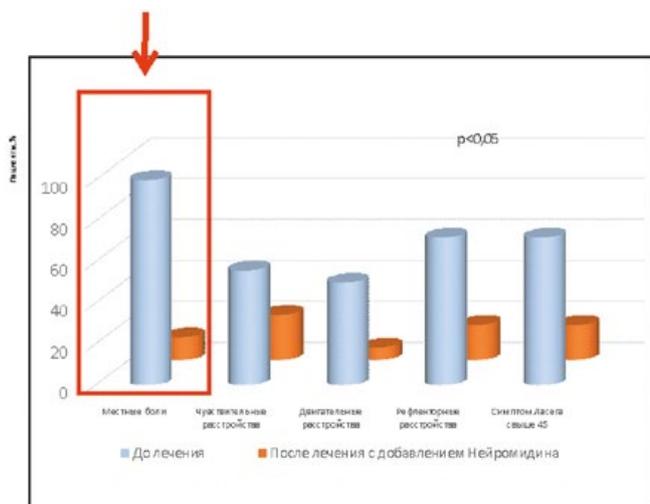
В исследовании, проведенном на базе Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга в 2014 г. [16], апробировалась методика оценки корешковой задержки у больных с ПКР для определения ее диагностической значимости и возможности использования в мониторинге эффективности терапии больных, так как в настоящее время отсутствуют надежные и простые способы прогнозирования исходов консервативной терапии пациентов с ПКР, которые позволили бы еще до начала лечения выявить пациентов, нуждающихся в применении «интенсивных» схем лечения, в том числе с применением блокад.

Были обследованы 60 пациентов (40 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 22 до 68 лет, с обострением ПКР L5 — S1 и давностью заболевания от 2 до 25 лет. Больные были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту группы: в первую группу (1) вошли 35 человек, проходивших ранее консервативное лечение по поводу радикулопатии; во вторую (2) — 25 больных, прооперированных по поводу грыжи диска (стандартная дискэктомия с интерламинэктомией) 3–6 мес назад в различных нейрохирургических стационарах, с синдромом неудачной операции на позвоночнике (failed back surgery syndrome — FBSS). Контрольную группу применительно к анализу электрофизиологических данных составили 15 человек с дорсопатией пояснично-крестцовой локализации, в клинической картине которых наблюдался болевой синдром по корешковому типу (боли в пояснице с иррадиацией в ногу), а чувствительные, рефлекторные и двигательные расстройства, присущие радикулопатии, не были выявлены.

Больным обеих групп проводили тщательное динамическое неврологическое обследование, электромиографию с методикой оценки корешковой задержки (3 раза: скрининговое обследование, через одну неделю и по окончании курса лечения), КТ или МРТ поясничного отдела позвоночника (однократно). Клинико-неврологическое обследование дополнялось тестированием пациентов по цифровой рейтинговой шкале боли (NRS).

По окончании скринингового обследования больные 1 и 2 групп разделялись для последующего лечения в течение 3 недель на 2 подгруппы каждая: в подгруппах 1а (17 человек), 2а (12) консервативное лечение проводилось по общепринятой методике — НПВП, витаминотерапия, физиотерапия, массаж. В подгруппах 1б (18) и 2б (13) наряду с аналогичной консервативной терапией проводили однократно эпидуральную блокаду по Катлену с 0,5 % раствором новокаина (40 мл), дипроспаном (1 ампула) и витамином В₁₂ (500 мг), а также назначали Нейромидин® — сначала в/м по 15 мг ежедневно в течение 7 дней, а далее энтерально по 20 мг 3 раза в день в течение 2 недель. В качестве основного НПВП использовали селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб по 90 мг в день в течение 2 недель; витаминотерапию проводили комплексом В₁, В₆, В₁₂ первые 10 дней в/м по 2,0 мл, далее по 1 таблетке 2 раза в день. Из физиотерапевтических процедур использовали УЗВ с гидрокортизоном на поясничный отдел позвоночника ежедневно, на курс 14 сеансов.

Результаты лечения анализировали с учетом динамики неврологических нарушений и данных нейрофизиологических исследований. При оценке выраженности радикулярного болевого синдрома (по данным шкалы NRS) отмечено достоверное улуч-



После приема Нейромидина отмечалось:

- ✓ Увеличение СПИ по сенсорным волокнам в 1,6 раза
- ✓ По моторным волокнам в 1,3 раза
- ✓ Увеличение произвольного сокращения мышц в 1,5 раза
- ✓ **Уменьшение болевого синдрома !**
- ✓ Уменьшение чувствительных расстройств

ЭНВП — это группа препаратов, которые используются для лечения боли. СПИ — скорость проведения по нервному волокну. С.А. Яковлев П.С. и соавт. Инновационная ферментативная диагностика и мониторинг терапии пояснично-крестцовой радикулопатии. Журнал неврологии и психиатрии, 9, 2024, с. 25–31

Рис. 4. Динамика неврологических симптомов у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией на фоне комплексной терапии с применением Нейромидина

Нейромидин®. Схемы терапии*

Моно- и полинейропатия, полирадикулопатия различной этиологии

Острые — 1–2 мл 0,5 % или 1 мл 1,5 % раствора в сутки в течение 10–15 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму по 20 мг 3–4 раза в сутки курсом до 2 мес.

Хронические — таблетки по 20 мг 1–3 раза в сутки в течение 1–2 мес, при необходимости курс лечения повторяют несколько раз с перерывом между курсами 1–2 мес. Во время обострения или при выраженных двигательных дефектах терапию начинают

с инъекций 1,5 % раствора 2 мл в сутки в 1–2 введения длительно — 10 дней.

Миастения и миастенические синдромы (поддерживающая терапия) — 1–2 мл 1,5 % раствора 1–3 раза в сутки или таблетки в дозе 20–40 мг 3–4 раза в сутки (при необходимости доза может быть повышена до 200 мг). Лечение курсовое, с перерывом в 1–2 мес, чередуя с классическими антихолинэстеразными препаратами (возможно совместное применение).

Постгерпетическая невралгия — в/м (раствор) или внутрь

(таблетки) 1–2 раза в сутки (утром и днем). Начальная доза препарата составляет от 5 мг (раствор) до 20 мг (таблетки) в сутки, затем ее постепенно повышают с учетом переносимости (до 15–30 мг внутримышечно в течение 14 дней, затем 20–80 мг внутрь) и продолжают лечение в этой дозе в течение 30–60 дней. Повторный курс лечения проводится через 3 мес после первого, если остаются проявления нейропатии, а первый курс был эффективным

* (определяются индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания)

шение показателей у больных всех подгрупп по сравнению с исходными значениями. Эти изменения оказались наиболее выраженными у тех пациентов, в лечении которых использовались эпидуральная блокада по Катлену и Нейромидин®. Такая же направленность изменений выявлена при оценке в динамике показателей, характеризующих двигательную активность и степень выраженности сенсорных нарушений. Необходимо отметить, что болевой синдром у больных с FBSS оказался достаточно резистентным к проводимому лечению — к моменту завершения 3-х недельной терапии интенсивность боли по шкале NRS в этой группе больных оказалась достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, у которых было диагностировано обострение ПКР.

Радикулярный болевой синдром, а также нарушения чувствительности регрессировали в большей степени у больных 1 группы, в частности в подгруппе 1б. Такая же тенденция, но менее выраженная, отмечена и при оценке двигательных нарушений. После применения препарата Нейромидин® наблюдалось более значимое, чем в параллельной группе, увеличение скорости проведения импульса по сенсорным (в среднем в 1,6 раза) и моторным (в 1,3 раза) волокнам, амплитуда произвольного сокращения мышц также увеличилась — в среднем в 1,5 раза. Все это свидетельствовало о существенном улучшении нервной проводимости по пораженным корешкам и нисходящим нервам при включении в комплекс консервативного лечения препарата Нейромидин® (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время очевидна необходимость развития оптимизированных стратегий лечения острой и хронической боли в спине, одной из которых является концепция адъювантных анальгетиков, что позволит повысить безопасность терапии и уменьшить

количество ятрогений. Это не противоречит главной доктрине современной медицины, которая требует проведения комплексной терапии любых заболеваний. Однако выделение концепции адъювантных анальгетиков в отдельный раздел терапии болевых синдромов позволит интенсифицировать научные исследования в этом направлении и преодолеть стереотипные представления о «всемогуществе» НПВП применительно к лечению боли в спине.

Литература

1. Deyo RA, Mirza SK. N Eng J Med 2016, May 5;374(18):1763–1772.
2. Casey E. Natural History of Radiculopathy // Physical Medicine and Rehabilitation Clinics — 2011;22(1):1–5.
3. Chiu CC, Chuang TY, Chang KH, et al. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disk: a systematic review. Clin Rehabil 2014;29:184–195.
4. Behavioral Pharmacology of the Cholinergic System. Editors — Mohammed Shoaib, Tanya L. Wallas, 2020.
5. Naser P.V., Kuner R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain / Neuroscience 387 (2018) 135–148.
6. Pavlov V.A., Tracey K.J. Neural circuitry and immunity. Immunologic Research 2015, 63(1–3).
7. Chang E.H., Chavan S.S. and Pavlov V.A. (2019) Cholinergic Control of Inflammation, Metabolic Dysfunction, and Cognitive Impairment in Obesity-Associated Disorders: Mechanisms and Novel Therapeutic Opportunities. Front. Neurosci. 13:263.
8. Domoto, R. et al. Macrophage as a Peripheral Pain Regulator. Cells 2021, 10, 1881.
9. Kiguchi N. et al. Pharmacological Regulation of Neuropathic Pain Driven by Inflammatory Macrophages. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 2296.
10. Живолупов С.А. и соавт. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. Журнал неврологии и психиатрии. 2010, №3, с. 25–30.
11. Rossini P.M., Pauri F. Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorimotor areas' plastic' reorganisation. Res Rev 2000; 33: 131—154.
12. Farr T.D., Whishaw I.Q. Quantitative and qualitative impairments in skilled reaching in the mouse after a focal motor cortex stroke. Stroke 2003; 33: 1869—1875.
13. Одинак М.М., Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Самарцев И.Н. Особенности развития денервационно-реиннервационного процесса при травматических невропатиях и плексопатиях. Вестн Рос воен-мед академ 2007; 4: 20: 130—141.
14. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность — патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. Журн неврол и психиат 2009; 109: 4: 78–84.
15. Одинак М.М., Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Самарцев И.Н. Особенности развития денервационно-реиннервационного процесса при травматических невропатиях и плексопатиях. Вестн Рос воен-мед академ 2007; 4: 20: 130—141.
16. Живолупов С.А., Воробьева М.Н., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий. Журнал неврологии и психиатрии. 2014;9: 25–31.

КОГДА ВАШ ПАЦИЕНТ
РАДИКУЛОПАТ

НЕЙРОМИДИН® –

ингибитор холинэстеразы,
способствующий
восстановлению движений,
чувствительности
и уменьшению боли
при радикулопатии
и других нейропатиях^{1-4*}



СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ, ДО 2 МЕСЯЦЕВ^{1**}

* В составе комплексного лечения.

** Дозировка и длительность приема подбираются индивидуально, исходя из тяжести заболевания.

1. ИМП Нейромидин® табл. 20 мг от 20.01.2022; ИМП Нейромидин® р-р 5 и 15 мг/мл от 31.01.2022.

2. Нейромидин® в клинической практике / Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С., Максимова М.Ю., Маркин С.П., Самарцев И.Н., Санадзе А.Г., Строков И.А. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016.

3. Бельская Г.Н. с соавт. Применение ипидакрина (нейромидина) при мононейропатиях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(10):31–32.

4. Живолупов С.А. и соавт. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий // Журнал неврологии и психиатрии, психиатрии. – 2014. – № 8. – С. 25–31.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
RUNEU1550 от 20.09.2022

СОЗДАНО OLAINFARM

ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

Ознакомьтесь
с инструкцией
по применению




OlainFarm

УДОБНЫЙ ПРИЕМ – 1 РАЗ В ДЕНЬ*

АРТРА. ОТВЕЧАЕТ ЗА ВОССТАНОВЛЕНИЕ СУСТАВОВ

ДВИЖЕНИЕ – ЖИЗНЬ



ОДНОЙ УПАКОВКИ
ХВАТАЕТ НА 3-4
МЕСЯЦА

* Первые 3 недели по 1 таблетке 2 раза в день, далее по 1 таблетке в день

STADA

АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия,
г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.
Факс: +7 (831) 430-72-13,
www.stada.ru, 101907.

Для просмотра
инструкции
по применению
отсканируйте
QR-код:

