

# MANAGE PAIN

управляй болью

---

научно-практический журнал

№2/25

**EFiC**  
EUROPEAN PAIN FEDERATION

  
АССОЦИАЦИЯ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

**ПОГОС ПРЕСС**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

**PAININFO.RU**

# ВАЛОКОРДИН®-ДОКСИЛАМИН

немецкий препарат доксиламина  
в форме капель для приёма внутрь

для крепкого сна...



РУ ЛП-000013 от 15.10.2010



Возможность выбора индивидуальной дозы способствует повышению комплаентности



Удобная запатентованная капельница упрощает дозирование



Начало действия – в течение 30 минут после приёма, продолжительность сна 3-6 часов

РЕКЛАМА ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# MANAGE PAIN

## управляй болью

научно-практический журнал

№ 2/25

### СОДЕРЖАНИЕ

#### От редакции

**Когнитивно-поведенческая терапия при хронической тазовой боли: что это и эффективна ли она? . . . . . 3**

*Lackner J. M., Clemens J. Q., Radziwon Ch., Danforth T. L., Ablove T. S., Krasne S. S., Vargovich A. M., O'Leary P. C., Marotto T., Naliboff B. D.*

#### Обзор

**Лечение хронической боли и нарушения сна . . . . . 13**

*Seiger A. N., Penzel Th., Fietze I.*

#### Клинические исследования

**Фиксированная комбинация в лечении боли в нижней части спины: хлорзоКСазон и Ибупрофен в таблетках — ФЛЕКСИА. Результаты пострегистрационной проспективной наблюдательной программы оценки эффективности и безопасности терапии препаратом Муслаксин® у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. . . . . 18**

*Данилов Ан.Б., Шугурова И.М.*

**Лечение симптомов периферической нейропатии комбинацией витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в фиксированной дозе: 12-недельное проспективное неинтервенционное исследование . . . 26**

*Hakim M., Kurniani N., Pinzon R., Tugasworo D., Basuki M., Hasnawi H., Pambudi P., Fithrie A., Wuysang A. D.*

**Метаболический дисбаланс внеклеточного матрикса межпозвоночных дисков при остеохондрозе позвоночника. Пути влияния на механизмы боли в спине и функционирование. Улучшение уровня физической активности на фоне курса терапии АМБЕНЕ® БИО. Результаты исследования. . . . . 34**

*Данилов Ан.Б., Шугурова И.М.*

**Эффективность и безопасность препарата Диацереин (Диацереин-С3, Северная звезда) у пациентов с остеоартритом коленного сустава . . . . . 41**

*Сотникова Т.И., Зорина Н.А., Ильина Ю.В., Лощиц Н.В.*

#### Конференции и конгрессы

**Загадки неврологии: подходы к лечению коморбидного пациента . . . . . 48**

По материалам докладов сателлитного симпозиума в рамках XXI Междисциплинарного конгресса с международным участием «Вейновские чтения», 10–12 февраля 2025 г., Москва

*Девликамова Ф.И.* Код доступа к лечению астенического синдрома

*Данилов Ан.Б.* Сон и боль: ключевые аспекты взаимного влияния

*Путилина М.В.* Хроническая ишемия мозга и дисфункция эндотелия: лабиринт коморбидной патологии

## 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

**Шишков 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](mailto:info@logospress.ru)

<http://logospress.ru>



ИЗДАТЕЛЬСТВО

# Когнитивно-поведенческая терапия при хронической тазовой боли: что это и эффективна ли она?

*Реферативный перевод*

Источник: J Urol. 2024 April; 211(4): 539–550. doi:10.1097/JU.0000000000003847

Jeffrey M. Lackner, J. Quentin Clemens, Christopher Radziwon, Teresa L. Danforth, Tova S. Ablove, Susan S. Krasner, Alison M. Vargovich, Patricia C. O'Leary, Tracy Marotto, Bruce D. Naliboff

## ВВЕДЕНИЕ

Синдромом хронической тазовой боли (СХТБ) страдает около 5 млн американцев [1–3]. Отличительным симптомом СХТБ является хроническая боль в области таза и/или гениталий. Дополнительные синдромы со стороны мочевыводящих путей включают непреодолимые позывы к мочеиспусканию и/или частое мочеиспускание. СХТБ не имеет диагностического биомаркера, недостаточно понят и не имеет удовлетворительных способов лечения с помощью традиционных медикаментозных, диетических или реабилитационных средств [4]. С экономической точки зрения СХТБ резко повышает расходы на здравоохранение: только амбулаторное лечение женщин стоит 881,5 млн долларов [5–7]. В эту цифру не входит стоимость лекарств [8]. Связанное с этим бремя болезни вызывает недовольство [7, 9] больных СХТБ [10, 11], медицинских работников [12], работодателей и плательщиков, вынуждая их искать более эффективные способы лечения.

## НЕ ТОЛЬКО ПОЛОСТЬ ТАЗА

Лечение дополнительно осложняется частым наличием определенного набора сопутствующих болезненных состояний (например, синдрома раздраженного кишечника, фибромиалгии, синдрома хронической усталости). Это клиническое явление, которое называют общим термином «сочетанные хронические болезненные состояния» [13] (СХБС; рис. 1), также недостаточно поняты и имеют общие основные патологические механизмы (например, изменение обработки ноцицептивной информации,

приводящее к гиперчувствительности к болезненным раздражителям), что приводит к симптомам со стороны многих систем органов (таких как мочевой пузырь, брюшная полость, голова, опорно-двигательный аппарат) без соответствующих признаков физической патологии или соматосенсорных изменений [14]. СХБС влияют на СХТБ, способствуя его возникновению [15] и ухудшая симптомы, качество жизни и ответ на лечение [16]. Пациенты с СХТБ страдают от значительной заболеваемости на протяжении жизни, что значительно снижает производительность работы и качество жизни [17–19].

Бремя болезни, связанное с урологическим синдромом хронической тазовой боли (УСХТБ), включает значительные соматические и психические сопутствующие нарушения, связанные с разнообразными психосоциальными осложнениями. Например, обнаружено, что частота диагноза депрессии и тревожности у этих пациентов в 2,4–6,6 раз выше, соответственно, чем у здоровых контролей [20–22]. Данные из научной сети мультидисциплинарного подхода к исследованию хронической тазовой боли (Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain; MAPP) указывают на усиление отрицательных эмоций, более высокий уровень стресса в текущий момент и в течение жизни, дезадаптацию, когнитивные проблемы и ухудшение качества жизни в доменах ментального и физического здоровья. Тяжесть психосоциальных проблем повышается у пациентов с СХТБ с более тяжелыми урогенитальными симптомами, а также с сопутствующими неурогенитальными болезненными симпто-



Рис. 1. Хроническая тазовая боль и сопутствующие сочетанные хронические болезненные состояния (СХБС)

мами [23]. 75 % пациентов с СХТБ жалуются на тазовую боль, из них 38 % на генерализованную — это дает основания полагать, что тазовая боль представляет собой локальное проявление более генерализованного, централизованного фенотипа, характерного для СХБС [24].

### НАУКА О «ХРОНИФИКАЦИИ» ТАЗОВОЙ БОЛИ

Независимо от симптомов и нозологических особенностей, СХТБ и другие региональные СХБС включают дисфункцию механизмов модуляции боли, что усиливает обработку или снижает подавление болевых раздражителей в нервной системе, особенно на уровне ЦНС [25]. Когда боль сохраняется дольше 3 месяцев (т. е. является хронической), механистически она становится сильнее связанной

с нейронными сетями коры (в частности, кортико-лимбической системой [26]), которые контролируют аффективно-мотивационную систему боли, управляющую реакциями избегания или бегства на ожидание вреда за счет ассоциативного научения, процессов памяти и эмоциональной неприятности боли [27], чем с чувствительно-воспринимающими сетями, которые кодируют интенсивность и пространственно-временные качества ноцицептивных сигналов с периферии (болевых ощущений) [28]. Такой сдвиг обработки в корковых и эмоциональных нейронных сетях активируется когнитивными факторами высшего порядка (такими как мысли, внимание, ожидания, память и др.) и негативными эмоциональными состояниями (такими как тревожность, подавленное настроение) [29], что способствует «хронификации» боли [30], заставляя пациен-

тов испытывать непрерывную боль и дискомфорт и, таким образом, (1) увеличивает и углубляет бремя болезни (дискомфорт, функциональная неспособность и др.), (2) ухудшает ответ на традиционное лечение антиноцицептивными средствами, препятствуя эндогенному контролю боли [29], и (3) снижает способность пациента к саморегуляции своих мыслей и эмоций, которые влияют на восприятие симптомов (например, боли) [29, 31].

Широкая распространенность других централизованных болезненных состояний, сопутствующих СХТБ, у людей обоих полов и с разными диагнозами дает веские основания предполагать централизованный фенотип боли с общими поддерживающими факторами, которые определяют бремя симптомов в значительной подгруппе пациентов, устойчивых к традиционной медикаментозной терапии. Так как симптомы обширны и их очевидные механизмы выходят за рамки конкретного органа, периферические механизмы (например, сенсibilизация к боли [32]), СХТБ и часто сопутствующие СХБС считаются *ноципластическими* болевыми состояниями [33, 14], по своему механизму отличающимися от болевых состояний с четко определенными ноцицептивными или невропатическими механизмами и более ясной этиологией.

Выходя за рамки сходных описательных характеристик СХТБ и других нарушений, сопровождающихся генерализованной хронической болью, наличие психосоциальных нарушений и сопутствующих заболеваний с генерализованной болью оказывает

очевидное и отрицательное влияние на здоровье. В 12-месячном проспективном долговременном исследовании MAPP с участием пациентов, получающих обычное лечение, наличие нетазовых симптомов и снижение физического благополучия на исходном уровне позволяло прогнозировать худшие исходы после поправки на начальную тяжесть симптомов [34]. Еще одно исследование показало двусторонние взаимоотношения между тазовой болью и подавленным настроением напрямую соответствовали усилению симптомов через 2 недели, и наоборот [35]. Взаимодействующие эмоциональные и когнитивные процессы [36] — критические компоненты патологической физиологии хронической боли, о чем говорят как клинические исследования, так и растущее число публикаций, посвященных нейровизуализации [37, 38], где описана роль в СХТБ нейронных сетей мозга, контролирующей когнитивные функции управляющие эмоциональными и болевыми реакциями. Например, недавнее проспективное исследование показало, что усиление нейронных связей в лобно-теменных сетях когнитивного контроля позволяет прогнозировать уменьшение боли при СХТБ в течение трех месяцев, что подтверждает важную роль когнитивных факторов в модуляции симптомов [39].

И наконец, боль — основной симптом УСХТБ — по определению является эмоциональным (неприятное ощущение) и чувствительным (интенсивность) восприятием [40], которое лучше всего понимать с биопсихосоциальной точки зрения (рис. 2);



Рис. 2. Хроническая тазовая боль и сопутствующие сочетанные хронические болезненные состояния (СХБС)

она определяется физиологическими (например, основные патологические процессы, генетическая уязвимость) и психологическими (например, когнитивно-эмоциональные процессы, такие как внимание, эмоции, ожидания, память, убеждения, а также заученное поведение) факторами, которые динамически связаны и действуют в социальном контексте. Социальный контекст, который обычно включает семью, друзей, сотрудников, поставщиков медицинских услуг, ухаживающих лиц и др. — то, где проявляются и сохраняются проблемы устойчивой боли.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ФАКТОРЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ИЛИ УЯЗВИМОСТИ**

Биоповеденческая модель выделяет факторы, поддающиеся воздействию (например, недостаток навыков, который можно исправить), которые поддерживают симптомы, в противоположность процессам уязвимости, играющим причинную роль в возникновении СХТБ. В качестве иллюстрации можно привести доказательство генетической предрасположенности к СХТБ у определенных индивидуумов. Родственники первой степени имеют повышенный риск [41], и исследования близнецов показали высокую степень совпадения у гомозиготных близнецов [42–44] с наследуемостью примерно 40 % [45]. Эти цифры не объясняют, обусловлена ли повышенная частота в семье генетическими факторами и/или общим опытом, таким как социальное научение или «научение от других», и моделиро-

ванием [46]. У ребенка могут развиваться симптомы тазовой боли, как у его родителя (-ей), из-за генетической передачи и/или частично из-за ранних наблюдений за поведением родителей, страдающих от боли (например, если они чрезмерно полагаются на дезадаптивные стратегии), усиления ролевого поведения при боли под влиянием родителей (например, чрезмерная опека родителей) или передачи вербальной информации об угрозе (например, дети начинают бояться, когда слышат или читают об опасности или катастрофических последствиях боли). Тем не менее, генетические факторы представляют собой скорее важную генерализованную биологическую предрасположенность к развитию СХТБ, чем специфический клинический синдром сам по себе. С клинической точки зрения биологические уязвимости не дают четкой информации для нашего понимания, как лучше всего осуществлять лечение или проактивно выявить подгруппы пациентов, для которых оно будет наиболее (или наименее) эффективным.

Эти же ограничения относятся к психосоциальным факторам уязвимости, которые возникают, например, из-за неблагоприятного опыта в детстве (сексуальная травма, пренебрежение, конфликт в семье), которые нередки среди пациентов с СХТБ [47]. Психосоциальная уязвимость может повысить вероятность развития СХТБ, а также сопутствующих психических (например, тревожность) и физических (например, СХБС) сопутствующих нарушений, однако является стабильной, устой-

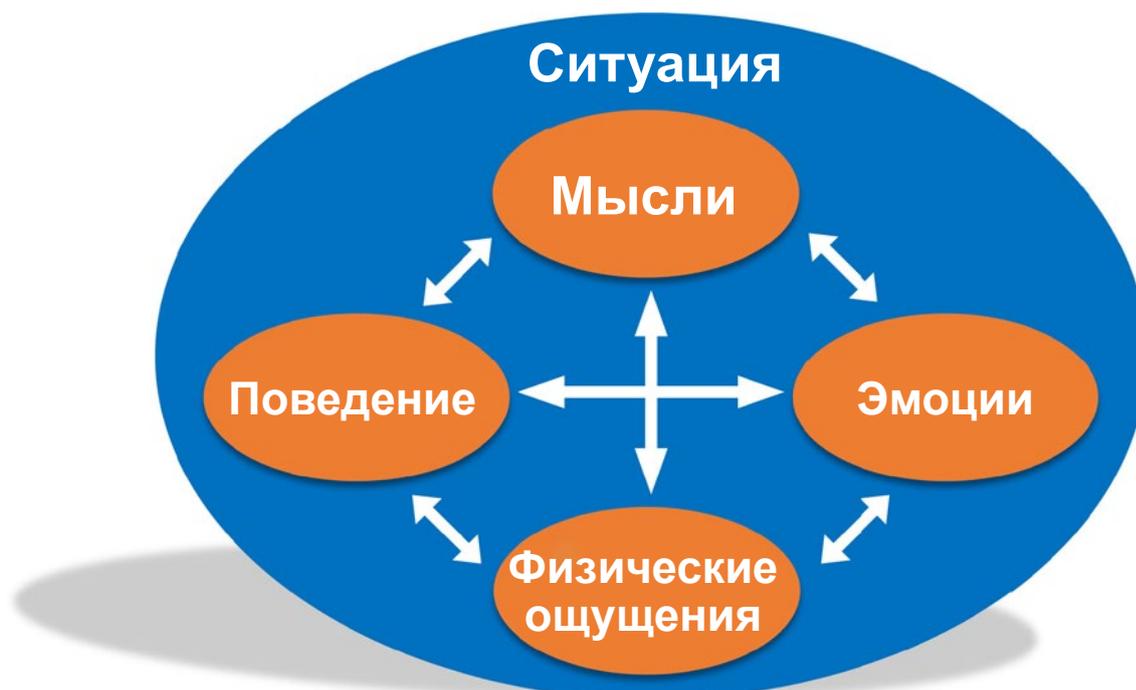


Рис. 3. Биоповеденческие факторы, взаимосвязанные при когнитивно-поведенческой терапии (КПТ)

**Сэм видит, что загорелось табло «пристегнуть ремни»...**



**Рис. 4.** Биоповеденческие факторы, взаимосвязанные при когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) для лечения синдрома хронической тазовой боли (СХТБ)

чивой к изменениям и на практике почти не дает информации, которой можно было бы руководствоваться при принятии клинических решений. Фактически, приписывание симптомов отдаленным факторам уязвимости, таким как генетика или грубое обращение, может затруднить пациентам и медицинским работникам понимание того, какие факторы, поддающиеся воздействию, в настоящее время способствуют симптомам через длительное время после их возникновения, какие доказательные методы поведенческой терапии способствуют облегчению боли и как поведенческие меры самопомощи помогают преодолеть влияние механизмов уязвимости или других внешних сил, не зависящих от человека, для облегчения симптомов.

### **ЧТО ТАКОЕ КПТ?**

Так как влияние психосоциальных факторов усиливается при боли, длящейся дольше 3 месяцев [48], поведенческие меры, позволяющие обратить основные компоненты, способствующие симптомам, имеют потенциальное терапевтическое значение. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) — психосоциальный способ лечения, наиболее поддерживаемый клиническим опытом [49–51].

КПТ сочетает стратегии двух способов лечения, основанных на навыках: (1) поведенческая терапия учит пациентов более эффективным способам поведения с помощью стратегий, основанных на навыках и подкреплении; (2) когнитивная терапия сосредоточена на исправлении вредных моделей мышления (таких как катастрофизация боли с тен-

денцией фокусироваться на боли и усиливать ее восприятие, а также чувство беспомощности перед болью [52]). КПТ основывается на эмпирически проверенной модели изменения поведения, предполагающей, что характер мышления человека о событии влияет на его реакцию, способствуя сохранению проблемы. КПТ также подразумевает, что, поскольку реакция индивидуума на боль, то есть его поведение (как явные действия, так и скрытые, такие как мысли), эмоции и физиология определяются предшествующим научением [53], эти реакции можно изменить или «отучить» от них — что ведет к облегчению симптомов и улучшению функционирования. Путь интерпретации себя пациентами, их будущее и мир вокруг них (т. е. сознание) особенно сильно влияет на медицинские исходы (например, болезненные симптомы, соблюдение режима лечения, физическая активность) [54].

Эта модель «когнитивной оценки» значительно влияет на наше понимание того, как люди воспринимают боль [29, 55], у кого она переходит из острой в хроническую [56] и у кого сильнее последствия [57]. Этот обзор посвящен КПТ применительно к СХТБ, так как это наиболее изученный и эмпирически проверенный способ психологического лечения при хронической боли [58].

### **ЧТО ВКЛЮЧАЕТ КПТ?**

Цель КПТ — научить пациентов практическим навыкам, чтобы разорвать цепь мыслей и чувств (эмоции, физические симптомы) и заменить их более полезными моделями мышления. Целью КПТ явля-

ется не «позитивное мышление» или «управление усилием воли», а обучение тому, как конструктивнее оценивать провоцирующие факторы, способные усугубить симптомы, и реагировать на них. КПТ отличается от традиционной «терапевтической беседы» в нескольких отношениях. Вместо того чтобы сосредоточиваться на первопричинах проблемы, КПТ уделяет внимание когнитивным и поведенческим моделям, способствующим сохранению симптомов. Фокус на изменении поддерживающих механизмов подходит для случаев СХТБ, так как первопричина симптомов часто неизвестна или, если известна (например, инфекция мочевыводящих путей, травма), отличается от поддающихся воздействию способствующих факторов. Еще одно различие заключается в том, что КПТ представляет собой способ лечения, основанный на обучении навыкам контроля симптомов УСХТБ, во многом аналогичный тому, как пациенты с гипертензией учатся стратегиям снижения артериального давления (например, снижение потребления соли, повышение физической активности).

КПТ обычно проводится по стандартизированному руководству и имеет структурированное или полуструктурированное содержание сеансов, которые проводятся курсом с серией запланированных «уроков» в каждом сеансе. Сеансы представляют собой «занятия» по регулярному графику (например, раз в неделю, раз в месяц), на которых вводится специфический навык, который затем практикуется во время сеанса и закрепляется с помощью регулярных тренировок дома в целях генерализации на повседневные ситуации, что во многом аналогично обучению и тренировкам спортсменов, прежде чем они смогут участвовать в играх. КПТ представляет собой не четко определенный набор техник, а скорее «общий» термин, включающий набор стратегий, общая цель которых — «отучить» от типов поведения и мыслей, лежащих в основе колебаний симптомов. При объединении в связанный протокол лечения стратегии обычно выполняются в три фазы.

На **первой фазе** дается введение обоснования для лечения, пациент вовлекается в лечение, ему предоставляется информация о СХТБ и обучение с введением в биопсихосоциальную модель в качестве альтернативы биомедицинской модели для понимания длительной тазовой боли. Особое внимание уделяется когнитивным и поведенческим факторам, способствующим длительному сохранению симптомов после того, как боль прогрессирует и перейдет из острой фазы (0–6 месяцев) в хроническую, когда преобладают периферические факторы.

Этот подход подкрепляется самонаблюдением в реальном времени. Самонаблюдение включает текущий, «моментный» учет важных провоцирующих

факторов и реакций на симптомы. Самонаблюдение является отличительной характеристикой КПТ и необходимо для ее успеха. КПТ сосредоточена на том, что человек делает, чувствует и думает в конкретной ситуации, провоцирующей симптомы. Это отражает результаты исследований, показывающие, что пациенты ведут себя по-разному в разных ситуациях и что проблемы не всегда просто «случаются» или «сваливаются с неба», но зависят от ситуационных факторов. Это означает, что, если целью является изменение поведения, пациентам будет полезна систематическая оценка окружающей среды, в которой возникает поведение, связанное с проблемой, а также когда и как оно возникает. При КПТ СХТБ самонаблюдение включает оперативное отслеживание «цепей» внешних провоцирующих факторов, таких как напряжение на работе или в семье, которые предшествуют симптомам, а также реакций, таких как соматические ощущения, например, мышечное напряжение, симптомы нарушения мочевыводящих путей, отрицательные эмоции и связанные мысли. Пациентов учат заполнять формы наблюдения как можно скорее после возникновения проблемы. Наблюдение в реальном времени важно для получения точных данных о симптомах, чтобы не полагаться на воспоминания в последующем (например, в конце дня или недели), которые подвержены неточности или искажению со временем. Пример таблицы для самонаблюдения показан на рис. 5.

По мере практики пациенты учатся, как стать более объективными наблюдателями часто непредсказуемой цепи внутренних (например, мысли, эмоции) и внешних (пища, стрессовые факторы) событий, предшествующих обострению симптомов. Самонаблюдение способствует критическому пониманию автоматических реакций пациентов и привычных реакций, что подготавливает почву для более совершенных навыков самопомощи при симптомах на второй фазе КПТ. Поскольку сам акт самонаблюдения повышает осведомленность о том, как развиваются симптомы и какие ситуационные переменные на них влияют (реактивность) [59], эффекты реактивности особенно информативны для пациентов с УСХТБ, которые жалуются на «непредсказуемость обострений» как значительный источник дискомфорта и препятствий в жизни [60]. Осведомленность можно повышать самостоятельно, что нивелирует неудобства, связанные с наблюдением, на начальном этапе.

При тренировке расслабления особое внимание уделяется дыхательным упражнениям, поскольку это интуитивно понятный способ борьбы с напряжением, который легко освоить и который можно применять в повседневной жизни. Дыхательная тренировка основана на предположении, что у пациен-

## Журнал стрессовых ситуаций исследования EPPIC

Дата	Что произошло?	Какие мысли или образы пришли вам в голову во время этого события?	Какими были ваши физические ощущения во время события?	Что вы чувствовали во время события?	Что вы сделали, чтобы справиться со своими чувствами, мыслями или телесными ощущениями?
8/12	В календарь добавлена незапланированная встреча	Что за черт? Не могу верить этим людям	Напряжение; волнение	Расстройство	Игнорировать? Вперед
8/9	У сына проблемы с сердцем; завтра обследование	Я надеюсь, что обследование не повлечет за собой дополнительных операций для малыша	Напряжение; чувство жжения где-то снизу	Тревога; злость	Я ничего не могу сделать сейчас; будь что будет
8/19	Внезапная сильная зубная боль	Что если я не смогу выполнить свои обязательства, так как не выспался из-за зубной боли?	Усталость; тазовая боль	Расстройство; беспокойство	Вдохнула глубже; попыталась заснуть; приняла ибупрофен
8/20	Визит к стоматологу	Я боюсь, что придется удалить зуб...У меня нет времени на это	Напряжение; чувство жжения	Беспокойство	Просто подождать и посмотреть
8/22	Сломалась дверная ручка	Я ненавижу это. Еще одна вещь, на которую у меня нет времени	Напряжение	Злость; беспокойство	Пока отложить проблему; я вернусь к ней позже
8/28	Язвительная сотрудница	Я не могу ее избегать...Она просто унижает меня. Вот бы она работала в другом отделе	Тазовая боль; напряжение	Злость; расстройство	Я ничего не могу сделать
8/21	В моем планировщике неожиданно изменился график	Никто здесь не загружен работой так, как я. Я не могу обойти эту проблему	Потоотделение; боль; чувство напряжения снизу	Злость	Отказ от изменения графика

Рис. 5. Запись наблюдений, показывающая зависимость между симптомами, провоцирующими факторами и реакциями

тов с соматическими жалобами, чувствительными к стрессу, развивается неэффективный тип дыхания (например, поверхностное грудное дыхание), который, если длится долго, может усиливать физиологическое возбуждение, усугубляющее физические ощущения. Обучение способам замедления дыхания с помощью диафрагмального дыхания снижает напряжение и вызывает чувство физического спокойствия, связанное с повышенным парасимпатическим тонусом. По мере тренировки дома у индивидуума вырабатывается исключительно быстрая и удобная стратегия снижения напряжения, которую можно применять в повседневной жизни. Цель для человека заключается в том, чтобы использовать физический дискомфорт (боль, позывы к мочеиспусканию) в качестве подсказки для активации более эффективной реакции преодоления, прежде чем напряжение усилится и усугубит симптомы СХТБ.

**Вторая фаза** КПТ сосредоточена на когнитивных техниках, разработанных, чтобы опровергнуть и подвергнуть сомнению пристрастные модели мышления, «подпитывающие» симптомы. Мышление многих пациентов с хронической болью характеризуется жесткими «мысленными установками» или когнитивным стилем при обработке информации, поступающей из окружающей среды. Они

сосредоточиваются исключительно на потенциальных угрозах (например, вреде для организма) и интерпретируют неоднозначные (нейтральные) ситуации как угрозу, что приводит к переоценке опасности или вреда последующих событий (мысли о худшем: *что если...?*). Когда происходят негативные события, они фокусируются на их цене или последствиях, не принимая во внимание смягчающие факторы, которые уменьшают последствия (катастрофизация значения негативного события и выражение *Если бы только...*) и помогают быстрее восстановиться после проблемы. Поскольку пораженческие стили мышления являются заученными (хотя и неправильно), КПТ учит пациентов выявлять и рассматривать предвзятые мысли как гипотезы, подлежащие проверке, и формировать более конструктивные способы мышления, например, подвергая сомнению доказательства, подтверждающие или опровергающие мысли. Пациенты учатся снимать беспокойство о прошлых событиях, быть терпимее к дискомфорту; такие навыки «перезагружают» дискомфортные внутренние реакции (например, отделяя страдание / дискомфорт, вызванный негативным событием (например, обострением), от его переносимости, оценивая полезность беспокойства, которое не приводит к решению существу-

ющей проблемы, «отпуская» реакции на ситуации, которые они не могут контролировать. Когда люди применяют такие навыки мышления более объективно и систематически, стрессовые факторы, вероятно, вызывают менее интенсивные реакции, которые можно самостоятельно контролировать эффективнее, даже при более тяжелых симптомах, и оптимизировать периоды без симптомов.

Еще один навык КПТ, гибкое решение проблем [61], направлен на расширение набора навыков, помогающих справиться с проблемами, независимо от их контролируемости. Гибкое решение проблем включает такие шаги, как оценка контролируемости стрессового фактора и затем разработка подходящей к ситуации реакции, чтобы справиться с ним. Для контролируемых стрессовых факторов (например, спущенное колесо) идеальной реакцией является активное решение проблемы, направленное на ее устранение. Для неконтролируемых стрессовых факторов (например, терминальная стадия рака у любимого человека) решением являются реакции борьбы со стрессом, сосредоточенные на эмоциях, направленные на устранение эмоциональной неприятности стрессового фактора путем когнитивной переоценки, поддержка окружающих, расслабление мышц и др. Задействовав подходящую к ситуации реакцию борьбы со стрессом, основанную на объективной оценке контролируемости стрессового фактора (в отличие от предпочтения или привычки), люди учатся проактивно снижать тяжесть симптомов, чувствительных к стрессу.

Вторая фаза КПТ завершается рассмотрением основных убеждений, которые могут усугублять симптомы. Основные убеждения представляют собой прочно закрепленные правила или предположения — сформированные культурой, детским опытом,

врожденными склонностями — которые определяют, как люди видят себя и мир. Примеры включают перфекционизм (например: «Я ненавижу быть не лучшим в чем-то»), необходимость в одобрении (например: «Я должен добиться успеха и получить одобрение окружающих, чтобы не разочароваться»), и иллюзия контроля (например: «Всегда можно найти решение»). Беспокойство («Что, если X ...?», «Если бы только Y ...») можно представить как «мгновенный снимок» того, как пациент видит мир в данный момент, тогда как основные убеждения представляют собой линзу, через которую рассматриваются такие мгновенные снимки. Если поступающая информация обрабатывается предвзятым, негибким образом из-за убеждений, это может усугублять такие чувствительные к стрессу симптомы, как боль. КПТ учит, как выявлять и опровергать такие убеждения, заменяя их более конструктивными стратегиями.

**На третьей фазе** КПТ выделяет навыки предотвращения рецидива для сохранения достигнутых результатов после завершения лечения. Этот навык включает оценку прогресса с начала лечения с особым вниманием к поиску конкретных инструментов, наиболее полезных, по мнению пациента. Пациентов учат определять тревожные признаки (например, отсутствие контроля, перегрузка на работе, конфликт) и справляться с неудачами, не возвращаясь к исходной точке и рассматривая их как возможность обучения, чтобы восстановить прогресс, достигнутый при лечении. Разработка индивидуального плана лечения рецидива для «возвращения в строй» (самонаблюдение, отслеживание мыслей и т. д.) помогает объяснить, почему КПТ демонстрирует устойчивый эффект через длительное время после окончания лечения [62]. Специфические стратегии КПТ для каждой фазы показаны в таблице 1.

**Таблица 1. Компоненты когнитивно-поведенческой терапии синдрома хронической тазовой боли (СХТБ)**

---

**Первая фаза: психологическое просвещение и стратегии поведения**

1. Психологическое просвещение (природа СХТБ и поддерживающих его факторов с особым вниманием к психологии, мышлению, поведению, обоснованию лечения, постановке целей лечения и др.)
2. Начало самонаблюдения в реальном времени.
3. Мышечное расслабление (например, дыхательная тренировка)
4. Планирование тренировок дома

**Вторая фаза: когнитивные стратегии**

1. Контроль беспокойства
2. Гибкое решение проблемы
3. Оспаривание лежащих в основе убеждений (например, перфекционизма)
4. Планирование тренировок дома

**Третья фаза: предотвращение рецидивов**

1. Рассмотрение прогресса борьбы с факторами, поддерживающими симптомы, и планирование на будущее.
  2. Просвещение о риске рецидива, выделение специфических провоцирующих факторов рецидива у пациента (например, стресс, питание) и важность раннего выявления проблем
  3. Конкретный план на случай обострения и рецидива
  4. Планирование тренировок дома
-

## ПРИВЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Хотя поддержка и поощрение активной роли пациентов в их собственном лечении может принести пользу всем пациентам с СХТБ, следующие характеристики пациентов могут помочь медицинским работникам определить, кому может принести пользу целенаправленная поведенческая терапия боли.

- Устойчивые симптомы СХТБ без адекватного облегчения более 3 месяцев.
- Предпочтение немедикаментозного лечения.
- Умеренные или тяжелые симптомы, сохраняющиеся более 3 месяцев, вызывающие дискомфорт и мешающие функционированию или благополучию.
- Поведение, характерное для болезни (например, поиск успокоения, запрос дополнительных диагностических обследований).
- Возникновение симптомов совпадает с крупным стрессом в жизни (например, потеря, переход из старших классов школы в колледж, разрыв отношений и др.).
- Пациенты, осознающие, что лечение симптомов СХТБ день ото дня выходит за рамки режима лечения.
- Симптомы являются источником дискомфорта (тревожности, подавленного настроения, расстройств, чувства беспомощности, беспокойства), но медицинский работник не должен ждать развития дискомфорта при определении очередности направления пациента на поведенческую терапию, так как к тому времени симптомы могут стать более сложными и не поддающимися воздействию.
- Наличие симптомов, не относящихся к мочеполовой системе, включая генерализованную боль (например, СРК, хроническая усталость, боль в пояс-

ничной области), говорящих о возможно генерализованном фенотипе (даже если урогенитальная боль является основной причиной клинического обследования).

Конечно, одна из сложных задач состоит в том, чтобы донести до пациента убедительное обоснование для направления на поведенческую терапию, чтобы он не чувствовал себя отвергнутым или разочарованным. Важная часть сообщения — подтвердить действительность симптомов пациента, не создавая у него ощущения, что они воображаемые, что это психиатрическая проблема или что врачу все равно. Объяснение, что направление к специалисту является нормативной частью лечения любого хронического заболевания, интуитивно понятно многим пациентам и имеет решающее значение для «принятия эстафеты» направления к специалисту, который поможет им взять под контроль симптомы, если медикаментозных методов лечения недостаточно. Пациентам также может помочь знание, что их направляют для освоения навыков, а не для того, чтобы кто-то «копался у них в голове». Описывая симптомы как часть проблемы хронической боли, медицинский работник дает конкретный имеющийся диагноз (например, хроническая тазовая боль), что гораздо лучше, чем говорить пациентам, что у них чего-то нет (например, признаков физической патологии, которая бы объяснила тяжесть симптомов). Эта рекомендация отражает исследования, показавшие, что пациенты понимают сложность и неоднозначность лечения хронической боли, однако желают объяснения своих симптомов [63, 64]. Это может быть основой для более полного вовлечения пациента в метод самопомощи.

### Двухсторонние взаимоотношения между тазовой болью, мыслями и эмоциями: пример из практики

КПТ рассматривает мыслительные процессы (мысли) и эмоции не как фоновый шум для симптомов, а как взаимосвязанные явления (рис. 3), которые «подпитывают» тяжесть симптомов. Рассмотрим Сэм, 42-летнюю женщину с интерстициальным циститом (ИЦ), которая находится в среднем кресле на дальнем рейсе в ожидании взлета (рис. 4). Подняв голову от iPad, Сэм замечает, что загорелось табло «Пристегните ремни» (ситуация) и сразу же предполагает, что ей понадобится в туалет прежде, чем табло выключится. Эта мысль запускает каскад тревожных и бесполезных переживаний (мыслей), которые становятся все катастрофичнее: ожидание вызовет невыносимое обострение симптомов или даже «конфуз», стыд (эмоции) перед двумя незнакомцами, сидящими рядом, неуверенность (мысль) в том, положила ли она в ручную кладь лишнюю пару нижнего белья, а если нет, то о мучительном пути до ленты выдачи багажа. Эти мысли усиливают беспокойство (эмоции), как и позывы к мочеиспусканию, чувство наполнения мочевого пузыря, жжения и мышечного напряжения (физические симптомы). Единственное, о чем она может думать, вцепившись в подлокотники — желание пойти в туалет, однако она не может сделать это, что ее гложет.

Оптимизация целей лечения стойкой тазовой боли и других хронических урологических заболеваний зависит от способности пациентов самостоятельно справляться с симптомами, не поддающимися лечению, путем обучения специальным навыкам. Существует руководство по практическим стратегиям мотивации пациентов к изменению поведения, необходимого для лечения хронических заболеваний.

Рекомендации лечащего врача: «Как вы знаете, мы имеем дело с непростой проблемой хронической боли. В отличие от острой боли, которая быстро проходит, хроническая тазовая боль сохраняется долгое время после того, как организм восстановится после физического повреждения, вызванного инфекцией, травмой и т. д. Простого лечения или способа избавиться от хронической тазовой боли не существует. Это сложно принять, но я обязан быть откровенным и помочь разработать план, чтобы вам стало лучше. Как и другие хронические состояния, такие как высокое артериальное давление или диабет, тазовая боль зависит от множества факторов. С некоторыми из них я могу помочь вам, подобрав лекарства или процедуры. Хотя они эффективны для некоторых пациентов, для остальных их часто недостаточно. Теперь вы начнете действовать сами. Мне нужно, чтобы вы научились активнее контролировать некоторые аспекты боли, которые находятся за пределами моих возможностей. Я бы хотел, чтобы вы поработали со специалистами клиники поведенческой медицины, которые научат вас практическим навыкам преодоления боли, чтобы улучшить качество жизни, функционирование и комфорт. Рекомендую вам проконсультироваться с этими специалистами, я не считаю, что тазовая боль существует только «в вашей голове» или что она «не настоящая». Я хочу, чтобы вы обратились к ним, потому что забочусь о своих пациентах. Я хочу, чтобы вы получили наилучшее лечение, основанное на научных данных, которое лучше всего помогает пациентам с такими же болезненными проблемами. Вы знаете себя лучше, чем кто-либо. Если вы чувствуете, что сами прекрасно справитесь с проблемами, в консультации с этими специалистами по боли нет необходимости. Но если вы чувствуете, что тазовая боль наносит вам ущерб, пожалуйста, запишитесь на прием, чтобы получить помощь, как вы того заслуживаете».



#### Литература

1. Berry SH, Elliott MN, Suttrop M et al. : Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol*, 186: 540, 2011 [PubMed: 21683389]
2. Link CL, Pulliam SJ, Hanno PM et al. : Prevalence and psychosocial correlates of symptoms suggestive of painful bladder syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol*, 180: 599, 2008 [PubMed: 18554658]
3. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA et al. : The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. *J Urol*, 189: 141, 2013 [PubMed: 23164386]
4. Mullins C, Bavendam T, Kirkali Z, Kusek JW: Novel research approaches for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: thinking beyond the bladder. *Translational Andrology and Urology*, 4: 524, 2015 [PubMed: 26813921]
5. Latthe P, Latthe M, Say L et al. : WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC public health*, 6: 177, 2006 [PubMed: 16824213]
6. Matheis A, Martens U, Kruse J, Enck P: Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain: a singular or two different clinical syndrome? *World J Gastroenterol*, 13: 3446, 2007 [PubMed: 17659691]
7. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF et al. : Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol*, 87: 321, 1996 [PubMed: 8598948]
8. Clemens JQ, Mullins C, Kusek JW et al. : The MAPP research network: a novel study of urologic chronic pelvic pain syndromes. *BMC Urol*, 14: 57, 2014 [PubMed: 25085007]
9. Hutton D, Mustafa A, Patil S et al. : The burden of Chronic Pelvic Pain (CPP): Costs and quality of life of women and men with CPP treated in outpatient referral centers. *PLOS ONE*, 18: e0269828, 2023 [PubMed: 36757947]
10. Savidge CJ, Slade P, Stewart P, Li TC: Women's Perspectives on their Experiences of Chronic Pelvic Pain and Medical Care. *J Health Psychol*, 3: 103, 1998 [PubMed: 22021346]
11. McGowan L, Luker K, Creed F, Chew-Graham CA: How do you explain a pain that can't be seen?: the narratives of women with chronic pelvic pain and their disengagement with the diagnostic cycle. *Br J Health Psychol*, 12: 261, 2007 [PubMed: 17456285]
12. Turner JA, Ciol MA, Von Korff M, Berger R: Health Concerns of Patients With Nonbacterial Prostatitis/Pelvic Pain. *JAMA Internal Medicine*, 165: 1054, 2005
13. Maixner W, Fillingim RB, Williams DA et al. : Overlapping Chronic Pain Conditions: Implications for Diagnosis and Classification. *The Journal of Pain*, 17: 193, 2016 [PubMed: 27586833]
14. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ et al. : Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*, 397: 2098, 2021 [PubMed: 34062144]
15. Warren JW, Wesselmann U, Morozov V, Langenberg PW: Numbers and types of nonbladder syndromes as risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 77: 313, 2011 [PubMed: 21295246]
16. Leue C, Kruiemel J, Vrijens D et al. : Functional urological disorders: a sensitized defence response in the bladder-gut-brain axis. *Nature Reviews Urology*, 14: 153, 2016 [PubMed: 27922040]
17. Till SR, As-Sanie S, Schrepf A: Psychology of Chronic Pelvic Pain: Prevalence, Neurobiological Vulnerabilities, and Treatment. *Clin Obstet Gynecol*, 62: 22, 2019 [PubMed: 30383545]
18. Temml C, Brossner C, Schatzl G et al. : The natural history of lower urinary tract symptoms over five years. *Eur Urol*, 43: 374, 2003 [PubMed: 12667718]
19. Nickel JC, Teichman JM, Gregoire M et al. : Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE Study. *Urology*, 66: 935, 2005 [PubMed: 16286098]

Полный список литературы см. на сайте [logospress.ru](http://logospress.ru).

# Лечение хронической боли и нарушения сна

Реферативный перевод

**Источник:** Cell Reports Medicine 5, 101761, October 15, 2024; <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101761>

Anja N. Seiger<sup>1</sup>, Thomas Penzel<sup>1</sup>, Ingo Fietze<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Междисциплинарный центр медицины сна, Шарите — университетский медицинский центр, Берлин, 10117, Германия

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль (ХБ) — сложное состояние, от которого страдают миллионы людей во всем мире, — серьезно сказывается на повседневном функционировании и снижает общее благополучие [1]. Состояние характеризуется устойчивой болью, которая сохраняется на протяжении 3–6 месяцев после типичного заживления тканей. По оценкам, 13–25 % взрослых страдает от ХБ [1]. Лечение ХБ требует ряда физических, психологических и социальных факторов [1]. Хотя исследования подчеркивают хорошо известную связь между ХБ и нарушениями сна, качеству сна часто не уделяют достаточного внимания в клинической практике [2].

Сон необходим для поддержания гомеостаза, физического функционирования и ментального здоровья [2]. ХБ и нарушения сна имеют сложную взаимосвязь, влияя друг на друга в обоих направлениях, таким образом значительно сказываясь на качестве жизни [2]. Нарушения сна (такие как бессонница, плохое качество сна и недостаток сна) связаны со снижением физического и ментального благополучия [2]. Примерно 50–88 % людей с ХБ жалуются на затруднения со сном, таким образом, это основная жалоба [3]. Такая высокая распространенность подчеркивает важность одновременного решения проблем боли и сна в стратегиях лечения, что требует мультидисциплинарного подхода для эффективного лечения [2, 3].

Двунаправленная связь между сном и болью имеет важное клиническое значение для лечения нарушений сна и предотвращения ХБ. В этом обзоре кратко подытожена зависимость между ХБ и сном, представлен обзор оценок нарушений сна, а основное внимание уделено современным рекомендациям по лечению ХБ.

## ХАРАКТЕРИСТИКИ ХБ И СНА

В отличие от острой боли, которая представляет собой защитную реакцию на повреждение, ХБ часто не имеет физической причины [1]. Она сохраняется даже после заживления исходной травмы или исчезновения состояния, и склонна к устойчивости к традиционным способам лечения [1]. Проявления ХБ включают невропатическую боль, ноцицептивную боль и смешанные синдромы, часто связанные с такими состояниями, как фибромиалгия, артрит и хроническая боль в спине [1, 2]. Сложные взаимодействия физических и психологических факторов могут повысить интенсивность ХБ и способствовать ее сохранению [1]. Часто встречаются сопутствующие нарушения, такие как нарушения сна, тревожность, депрессия и нарушение физического функционирования [1, 2, 4].

## ПОРОЧНЫЙ КРУГ БОЛИ И НАРУШЕНИЙ СНА

Сон имеет решающее значение для физического восстановления, эмоционального благополучия и когнитивной функции, при этом людям с ХБ часто очень сложно добиться восстанавливающего сна [2, 5]. Как и ХБ, нарушения сна являются значительной проблемой общественного здравоохранения, влияющей на общее состояние здоровья [5]. Более четверти мирового населения страдает от нарушений сна, самым распространенным из которых является бессонница [5]. Недавний метаанализ показал высокую распространенность нарушений сна у людей с ХБ, включая бессонницу (72 %), обструктивное апноэ во сне (32 %) и синдром беспокойных ног (32 %) [6].

ХБ сильно способствует снижению качества сна, приводя к пробуждениям и, следовательно, фрагментированному сну, не способствующему восста-

новлению [6]. И наоборот, не менее 40 % страдающих от бессонницы, также страдают от ХБ. Такие двуправленные взаимоотношения создают порочный круг: ХБ ухудшает качество сна, что, в свою очередь, повышает чувствительность к боли, усиливает ее восприятие и снижает способность организма справляться с болью, в конечном итоге влияя на общее состояние здоровья [5–7].

### **Роль эмоционального и когнитивного функционирования**

Плохое качество сна может привести к когнитивным нарушениям, таким как снижение концентрации и ухудшение памяти, а также симптомам депрессии, тревожности и расстройствам настроения — все из которых отрицательно сказываются на лечении боли [4]. Недавний систематический обзор определил несколько посредников во взаимоотношениях между сном и болью, включая настроение, депрессию, тревожность, стресс, усталость и физическую активность [4]. Кроме того, исследования показали, что нарушения сна могут опосредовать взаимоотношения между депрессией и ХБ [8]. Эти когнитивные и эмоциональные проблемы могут дополнительно усугублять восприятие боли, создавая дополнительные барьеры для ее эффективного облегчения [4, 8].

### **Влияние нарушений сна на восприятие боли**

Нарушения сна уменьшают болевой порог, повышая чувствительность к болевым раздражителям и сильно влияя на восприятие боли [5, 7]. Повышенная чувствительность частично является результатом нарушения естественных систем модуляции боли в организме [7]. Во время сна организм образует эндорфины и другие нейрохимические вещества, способствующие облегчению боли [7]. Недостаточный или нарушенный сон влияет на эти процессы, приводя к повышенной болевой чувствительности [5, 7].

### **ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ БОЛИ И СНА**

Различные нейробиологические и физиологические механизмы, включая нарушение регуляции нейромедиаторов, оси гипоталамуса-гипофиза-надпочечников (ГГН) и воспалительных путей, опосредуют зависимость между сном и болью [5].

Нейромедиаторы, такие как дофамин, серотонин и норадреналин, необходимы для регуляции боли и сна [5, 7]. Нарушение регуляции этих нейромедиаторов может способствовать сохранению обоих состояний [5, 7]. Например, серотонин регулирует настроение и восприятие боли, и его регуляция часто нарушена у людей с ХБ и нарушениями сна [5, 7, 8].

Ось ГГН, центральный компонент системы реакции на стресс, также играет решающую роль в регуляции боли и сна [7]. Дисфункция оси ГГН может повысить уровни кортизола, способствуя ХБ и нарушениям сна. Исследования дают основания полагать, что ХБ активирует ось ГГН, повышает стресс и усугубляет нарушения сна. Это создает петлю обратной связи, когда вызванные стрессом нарушения сна усугубляют ХБ, а ХБ, в свою очередь, ведет к повышению стресса [7].

Нарушения сна также влияют на воспалительные процессы в организме [7]. Состояния, связанные с ХБ, такие как артрит и фибромиалгия, часто усиливают воспаление, а плохое качество сна может усугубить их. Таким образом, воспаление является критическим медиатором в развитии и сохранении ХБ [7]. Нарушения сна могут повысить концентрации про-воспалительных цитокинов, далее усугубляя боль и поддерживая цикл воспаление-нарушение сна [7]. Недавние исследования показывают, что про-воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин (ИЛ) — 6, играют решающие роли в путях, влияющих на архитектуру сна, и приводят к нарушениям сна, таким как бессонница [5].

### **ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ СНА**

#### **Объективные методы**

Объективные методы, такие как полисомнография (ПСГ) и актиграфия, часто применяются в медицине сна для оценки качества сна [9]. Индикаторы сна для пациентов с ХБ включают латентность сна (ЛС), бодрствование после засыпания (WASO), эффективность сна (ЭС) и общее время сна (ОВС). ПСГ и актиграфия являются высоконадежными методами объективного мониторинга [9]. Для ПСГ, «золотого стандарта», используются многочисленные датчики, и это исследование должно проводиться в лаборатории обученными лаборантами. К недостаткам относятся возможные нарушения естественного сна, высокая стоимость и длительное время. Исследователи широко применяют актиграфию в качестве альтернативного метода оценки сна дома. Это неинвазивный, относительно недорогой способ, позволяющий отслеживать характер сна и бодрствования на протяжении дней или месяцев. Актиграфия — ценный инструмент для оценки нарушений ритма сна, эмоциональных нарушений и аномальных движений тела [9]. Он менее точен, чем ПСГ, для обнаружения пробуждений во время сна и не дает подробной информации об архитектуре сна [9]. Следовательно, использование как минимум одного канала электроэнцефалографии (ЭЭГ) для измерения сна остается предпочтительным методом оценки его качества.

### Субъективные методы

Субъективные методы, такие как анкеты для самооценки, включая индекс тяжести бессонницы (ISI), мини-анкету для оценки сна (MSQ), шкалу сна Эпворта (ESS), Питтсбургский индекс качества сна (PSQI) и дневники сна, широко распространены, так как не требуют много времени и расходов [3, 9]. Эти инструменты оценивают различные аспекты сна, такие как субъективное качество сна, латентность, длительность, эффективность, нарушения, использование снотворных средств и дисфункция в дневное время [9]. PSQI и дневник сна — наиболее распространенные способы, которые считаются золотым стандартом оценки субъективного качества сна [3, 9].

Практическая применимость каждой меры зависит от природы и тяжести расстройства сна и конкретных оцениваемых характеристик сна [9]. При выборе подходящей оценки сна необходимо учитывать динамику практических условий, таких как ограниченное время, влияние на пациентов и доступные персоналу ресурсы [3, 9].

### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Сложные взаимодействия между ХБ и расстройствами сна требуют мультидисциплинарного подхода к лечению [2, 3]. Объединение мер, направленных на улучшение сна и на лечение ХБ, позволяет облегчить боль, улучшить качество сна и повысить общее благополучие [2–4, 8]. Меры, направленные на такие ухудшающие сон факторы, как тревожность и депрессия, также имеют решающее значение для разрыва порочного круга нарушений сна — боли [7]. Современные способы лечения нарушений сна у пациентов с ХБ включают нефармакологические и фармакологические средства [7, 9].

#### Нефармакологические способы

*Когнитивно-поведенческая терапия.* Нефармакологические способы, такие как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) при боли и бессоннице — эффективный метод, улучшающий клинический результат [7, 9]. КПТ является основным психологическим способом лечения ХБ и также рекомендуется при нарушениях сна. Кроме того, современные руководства считают КПТ лечением первой линии при бессоннице [10]. Несмотря на их пользу, практикующие врачи недостаточно используют эти психологические стратегии из-за недостаточного образования или ограниченного доступа [11]. Недавний систематический обзор и метаанализ показал, что КПТ бессонницы является наиболее эффективным способом лечения бессонницы и сопутствующей

щей ХБ [12]. Она включает психологическое образование, контроль стимулов, ограничение сна, гигиену сна, тренировку расслабления и когнитивную терапию, направленную на негативные мысли и типы поведения, чтобы улучшить качество сна и облегчить боль [11, 12].

КПТ боли — высокоэффективный способ уменьшения стресса при разных типах ХБ [7, 12]. Однако несмотря на ожидание, что более эффективное облегчение боли должно улучшить сон, исследования показали различные результаты [12]. В небольшом числе исследований по оценке КПТ боли при ХБ уделялось внимание сну, и они обнаружили лишь минимальное улучшение качества сна [12].

Недавнее рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) дает основания полагать, что КПТ бессонницы эффективнее КПТ боли для улучшения показателей сна у пациентов с хронической бессонницей и фибромиалгией (табл. 1; <https://clinicaltrials.gov>, идентификатор: NCT02001077). Учитывая эти данные, для пациентов с ХБ и бессонницей могут быть полезнее способы, направленные конкретно на нарушения сна, в отличие от исключительно КПТ боли. Таким образом, хотя КПТ боли является полезным способом облегчения боли, для комплексного лечения могут потребоваться меры, направленные непосредственно на сон [11].

*Физиотерапия, физические упражнения и дополнительные способы лечения.* Такие техники, как медитация осознанности [13], физическая активность (идентификатор: NCT013 43927) и биологическая обратная связь (JIRB N20160 4055) показали многообещающие результаты в качестве способов улучшения качества сна и снижения боли у пациентов с ХБ и нарушениями сна. Эти способы лечения можно использовать дополнительно к традиционным, чтобы обеспечить целостный подход к лечению. Исследования показали, что физические упражнения и физиотерапия облегчают боль и улучшают качество сна, а регулярная физическая активность способствует расслаблению и снижает тяжесть боли [9, 13].

#### Фармакологические способы

Для лечения ХБ или нарушений сна часто применяются лекарственные препараты, часто в качестве подхода первой линии [11]. Обычно врачи считают приоритетным облегчение боли, однако сопутствующее лечение нарушений сна имеет решающее значение из-за двухсторонней зависимости [11]. На данный момент исследования фармакологической терапии для улучшения сна не показали последовательного уменьшения сопутствующей ХБ, что говорит о потенциально сложных и двухсторонних

**Таблица 1. Избранные рандомизированные клинические исследования по оценке нефармакологических способов при хронической боли и нарушениях сна**

Номер исследования	Патология	Способ лечения	Подробности	Комментарии
РАСТР20180 7573146508	Хроническая боль в спине	Пилатес и упражнения для шеи	Одностороннее слепое, 45 пациентов, 8 недель	Улучшение сна; уменьшение нарушений и хронической мышечно-костной боли в шее
NCT02001077	Хроническая бессонница; фибромиалгия	Когнитивно-поведенческая терапия	78 участников (39 контрольных), 8 сеансов по 50 минут	Улучшение качества сна после засыпания и эффективности сна в течение 6 месяцев; КПТ бессонницы была эффективнее КПТ боли
JIRB N201604055	Фибромиалгия	Тренировка нейронной обратной связи	80 участников (20 контрольных), 8 недель по 30 минут каждая	Уменьшение тяжести боли, препятствий, создаваемых болью, тяжести симптомов фибромиалгии, латентности сна
NCT01343927	Неспецифическая боль в поясничной области	Классы йоги и аэробных упражнений	320 участников (64 контрольных), 12 недель / 40 недель поддержание	Улучшение качества сна
NCT03441997	Фибромиалгия	Упражнения цигун, дыхание и медитация	Двойное слепое, 20 пациентов (10 контрольных), 10 недель	Уменьшение генерализованной боли, хронической усталости, нарушений сна и тревожности

КПТ — когнитивно-поведенческая терапия

взаимоотношения между нарушениями сна и ХБ [7]. Многие лекарства могут облегчать боль, не улучшая сон, или улучшать сон, не влияя на боль [7].

Кроме того, использование нескольких препаратов одновременно для лечения ХБ и нарушений сна требует внимательности в связи с возможными взаимодействиями, риском зависимости и снижением эффективности [9, 11]. Клиницистам следует применять препараты для лечения ХБ с осторожностью, чтобы не усугубить нарушения сна. Например, опиоиды, часто применяющиеся при ХБ, могут отрицательно сказаться на качестве и длительности сна, повысив риск апноэ и нарушений дыхания во сне [14]. Специалисты рекомендуют использовать неопиоидные средства для облегчения боли и подбирать препараты индивидуально (например, определенные антидепрессанты, мышечные релаксанты и мелатонин) [9, 11]. Для лечения тяжелой хронической бессонницы рекомендуются мелатонин, психотропные препараты, антагонисты орексина и бензодиазепина [9, 1, 15]. Исследования показали, что эти способы лечения также облегчают симптомы ХБ [9]. При назначении опиоидов врачам следует тщательно наблюдать за сном и рассматривать альтернативные стратегии облегчения боли, не ухудшающие сон [6].

## ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ХБ серьезно снижает качество жизни миллионов людей, создавая порочный круг, когда нарушенный сон усугубляет боль, и наоборот. Такое клиниче-

ское взаимодействие подчеркивает необходимость во всеобъемлющих стратегиях лечения, направленных на боль и проблемы сна, чтобы улучшить результаты для пациентов.

Имеющиеся данные подчеркивают ограничения фармакологических способов лечения, когда необходимо воздействовать как на ХБ, так и на нарушения сна. Хотя препараты могут облегчить боль или нарушения сна, часто они недостаточно эффективны для воздействия на оба нарушения. Однако получены многообещающие доказательства в пользу нефармакологических способов лечения, в частности, КПТ и физиотерапии, как эффективных для улучшения качества сна и облегчения боли. В частности, КПТ бессонницы показала большую эффективность для лечения бессонницы, связанной с ХБ, по сравнению с другими способами. Физиотерапия и физические упражнения значительно повышали качество сна и снижали тяжесть боли.

В будущих исследованиях необходимо дополнительно изучить сложные механизмы взаимодействия между сном и болью. Есть острая необходимость в развитии единых подходов к лечению, сочетающих в себе поведенческую и физиотерапию с целенаправленными фармакологическими методами. Долговременные исследования и клинические испытания этих мультидисциплинарных стратегий имеют решающее значение для совершенствования возможностей лечения и улучшения исходов для пациентов, страдающих от ХБ.

## 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 транзитной краткосрочной 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 гистаминергическая 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. Рекомендуемая разовая доза для пациентов старше 18 лет — 22 капли за 30 мин до сна.



### Литература

- Cohen, S. P., Vase, L., and Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* (London, England) 397, 2082–2097.
- Andersen, M. L., Araujo, P., Frange, C., and Tufik, S. (2018). Sleep Disturbance and Pain: A Tale of Two Common Problems. *Chest* 154, 1249–1259.
- Ostovar-Kermani, T., Arnaud, D., Almaguer, A., Garcia, I., Gonzalez, S., Mendez Martinez, Y. H., and Surani, S. (2020). Painful Sleep: Insomnia in Patients with Chronic Pain Syndrome and its Consequences. *Folia Med.* 62, 645–654.
- Whibley, D., AlKandari, N., Kristensen, K., Barnish, M., Rzewuska, M., Druce, K. L., and Tang, N. K. Y. (2019). Sleep and Pain: A Systematic Review of Studies of Mediation. *Clin. J. Pain* 35, 544–558.
- Li, M. T., Robinson, C. L., Ruan, Q. Z., Surapaneni, S., and Southerland, W. (2022). The Influence of Sleep Disturbance on Chronic Pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 26, 795–804.
- Mathias, J. L., Cant, M. L., and Burke, A. L. J. (2018). Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med.* 52, 198–210.
- Haack, M., Simpson, N., Sethna, N., Kaur, S., and Mullington, J. (2020). Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 45, 205–216.
- Karimi, R., Mallah, N., Scherer, R., Rodri'guez-Cano, R., and Takkouche, B. (2023). Sleep quality as a mediator of the relation between depression and chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 130, 747–762.
- Duo, L., Yu, X., Hu, R., Duan, X., Zhou, J., and Wang, K. (2023). Sleep disorders in chronic pain and its neurochemical mechanisms: a narrative review. *Front. Psychiatry* 14, 1157790.
- Edinger, J. D., Arnedt, J. T., Bertisch, S. M., Carney, C. E., Harrington, J. J., Lichstein, K. L., Sateia, M. J., Troxel, W. M., Zhou, E. S., Kazmi, U., et al. (2021). Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J. Clin. Sleep Med.* 17, 263–298.
- Cheatle, M. D., Foster, S., Pinkett, A., Lesneski, M., Qu, D., and Dhingra, L. (2016). Assessing and Managing Sleep Disturbance in Patients with Chronic Pain. *Anesthesiol. Clin.* 34, 379–393.
- Enomoto, K., Adachi, T., Fujino, H., Kugo, M., Tatsumi, S., and Sasaki, J. (2022). Comparison of the effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia, cognitive behavioral therapy for pain, and hybrid cognitive behavioral therapy for insomnia and pain in individuals with comorbid insomnia and chronic pain: a systematic review and network metaanalysis. *Sleep Med. Rev.* 66, 101693.
- Zou, L., Yeung, A., Quan, X., Boyden, S. D., and Wang, H. (2018). A Systematic Review and Meta-Analysis of Mindfulness-Based (Baduanjin) Exercise for Alleviating Musculoskeletal Pain and Improving Sleep Quality in People with Chronic Diseases. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15, 206.
- Frers, A., Shaffer, J., Edinger, J., and Wachholtz, A. (2021). The relationship between sleep and opioids in chronic pain patients. *J. Behav. Med.* 44, 412–420.
- Herrero Babiloni, A., Beetz, G., Bruneau, A., Martel, M. O., Cistulli, P. A., Nixdorf, D. R., Conway, J. M., and Lavigne, G. J. (2021). Multitargeting the sleep-pain interaction with pharmacological approaches: A narrative review with suggestions on new avenues of investigation. *Sleep Med. Rev.* 59, 101459.

# Фиксированная комбинация в лечении боли в нижней части спины: хлорзоксазон и Ибупрофен в таблетках — ФЛЕКСИА

*Результаты пострегистрационной проспективной наблюдательной программы оценки эффективности и безопасности терапии препаратом Муслаксин® у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины*

**Данилов Ан. Б.**, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

**Шугурова И. М.**, канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

Острая неспецифическая боль в нижней части — наиболее распространенная нозология в структуре заболеваний опорно-двигательного аппарата. По данным эпидемиологических исследований частота этой патологии в популяции достигает 60–80 %, а у 20–30 % пациентов наблюдается трансформация острой боли в хроническую форму, что сопровождается длительной утратой трудоспособности [1]. Патогенез неспецифической боли в спине характеризуется сложным взаимодействием воспалительных, мышечно-тонических и нейрогенных механизмов, что обуславливает необходимость комплексного подхода к терапии.

Один из реальных клинических инструментов в ведении пациентов с болью в спине — мультидоменный скрининговый подход, который позволяет определить фенотип боли и тактику лечения [2]. При неспецифической боли в спине ведущими фенотипами являются «воспаление» и «мышечный спазм». Фенотип «воспаление» проявляет себя четко локализованной болью, усиливающейся при движении и пальпации; аллодиния и гипералгезия отсутствуют. При выявлении этого фенотипа целесообразно назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так как в эпизодах острого воспаления ведущую роль играет фермент циклооксигеназы (ЦОГ).

Для фенотипа «мышечный спазм» характерны следующие диагностические признаки — мышечное напряжение, уплотнение и/или укорочение мышцы, сокращение объема движений, болезненность при пальпации и неправильный двигательный стереотип. Наличие у пациента с болью в спине клинических признаков фенотипа «мышечный спазм» неблагоприятно с точки зрения увеличения вероятности хронизации болевого синдрома.

В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями по лечению боли в спине, препаратами первой линии для этой категории пациентов являются НПВП. При неэффективности препаратов первой линии и наличии мышечного спазма рекомендуется назначение миорелаксантов [3, 4].

В 2023 г. российские врачи получили новый эффективный инструмент для лечения скелетно-мышечной боли, связанной с воспалением и спазмом у взрослых [5]. Муслаксин® — единственный в России комбинированный препарат, содержащий миорелаксант хлорзоксазон в дозе 500 мг и НПВП ибупрофен в дозе 400 мг [6]. Хлорзоксазон — миорелаксант центрального действия, обладающий собственным анальгетическим эффектом, уменьшающим спазм с увеличением подвижности вовле-

ченных мышц. Препарат действует на уровне спинного мозга и подкорковых зонах головного мозга, что приводит к подавлению полисинаптических рефлексов, участвующих в подавлении мышечного спазма. Хлорзоксазон уменьшает выброс воспалительных лейкотриенов, фактора некроза опухоли и ингибирует выработку гистамина [7–9]. Эффективность хлорзоксазона при острых и хронических болевых состояниях подтверждена результатами исследований [10, 11]. Ибупрофен, неселективный ингибитор ЦОГ, на протяжении многих десятилетий имеет репутацию противовоспалительного и обезболивающего средства с оптимальным сочетанием терапевтической эффективности и благоприятным профилем безопасности [12–14].

В 2024–25 гг. на базе 24 амбулаторных учреждений различных регионов РФ была реализована пострегистрационная наблюдательная программа оценки эффективности и безопасности терапии препаратом Муслаксин® (Ибупрофен 400 мг + Хлорзоксазон 500 мг) у 200 пациентов с острой неспецифической болью в спине и длительностью симптомов не более 6 недель. В соответствии с действующей инструкцией препарат назначался по 1 табл. 3 раза в сутки в течение 7 дней (при необходимости курс можно было продлить до 10 дней).

## ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Основная цель* наблюдательной программы — оценить динамику уровня боли, мышечного спазма, изменение показателей качества жизни, длительность безрецидивного периода на фоне терапии препаратом Муслаксин® в состоянии покоя и при движении. *Дополнительная цель* — оценка безопасности применения препарата при стандартной схеме терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве *первичной конечной точки* использовали средний балл интенсивности болевого синдрома по 100-балльной шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала) через 7 дней после начала терапии препаратом Муслаксин® в покое и при быстрой ходьбе по сравнению с исходными данными, полученными во время первого визита.

*Вторичные конечные точки* — это средние значения в баллах по сравнению с исходными данными следующих показателей:

- выраженность мышечного спазма с помощью индекса мышечного синдрома (ИМС) в динамике;
- количество пробуждений по причине, связанной с болевым синдромом в нижней части спины в первую ночь после начала терапии и после окончания курса;

- средний балл оценки нарушения жизнедеятельности по опроснику Рональда-Морриса через 7 дней после начала приема препарата по сравнению с исходными данными (Визит 1);

- количество пациентов с новыми эпизодами боли интенсивностью более 40 мм (по 100-балльной шкале ВАШ), требующие приема НПВП на протяжении 1 мес. после окончания курса терапии препаратом Муслаксин®;

- оценка эффективности терапии по 4-балльной шкале врачом;

- оценка эффективности терапии по 4-балльной шкале пациентом;

- оценка безопасности терапии по 4-балльной шкале врачом;

- оценка безопасности терапии по 4-балльной шкале пациентом.

Безопасность и переносимость препарата Муслаксин® оценивались путем регистрации нежелательных реакций на протяжении всего периода исследования и в течение двух недель после его окончания. Также на визитах проводился рутинный мониторинг жизненно важных функций и стандартный общий медицинский осмотр.

*Критерии включения:* в исследовании приняли участие пациенты в возрасте 18–80 лет с синдромом неспецифической боли в нижней части спины, диагностированной не более 6 недель назад, с диапазоном болевого синдрома 40–70 мм по ВАШ и отсутствием нейропатического компонента по данным опросника DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions), получавшие стандартную медикаментозную терапию и подписавшие информированное согласие.

*Критерии невключения:* пациенты с наличием противопоказаний согласно действующей инструкции по медицинскому применению препарата Муслаксин®, а также больные после оперативного вмешательства по поводу грыжи диска в анамнезе, с признаками стеноза центрального клапана по результатам магнитно-резонансной томографии, радикулопатией любого генеза, тревожно-депрессивными расстройствами, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>), печеночной, почечной, сердечной недостаточностью и нарушениями ритма.

*Препараты, запрещенные к применению в группе участников исследования:* антихолинэстеразные препараты, системные глюкокортикостероиды, м-холиномиметики, бета-блокаторы, нейролептики, антидепрессанты, анксиолитики, габапентиноиды, местные инъекционные формы в виде блокад.

*Дизайн исследования* предусматривал формат открытой наблюдательной программы, в рамках которой каждый пациент осуществлял 3 визита к своему

лечащему врачу. 1 визит — в начале исследования, 2 визит — на фоне приема препарата Муслаксин® в течение 7 (+/- 3) дней, 3 визит — 37 (+/- 3) день после старта лечения.

*Итоговые клинико-демографические характеристики выборки* — в исследовании приняли участие 100 мужчин (50 %, средний возраст 43,2 ± 12,3 лет) и 100 женщин (50 %, средний возраст 44,6 ± 13,5 лет). Различия по возрасту между мужчинами и женщинами были статистически не значимы (p = 0,527).

*Продолжительность приема препарата Муслаксин®*

По количеству дней приема препарата пациенты распределились следующим образом — доля участников исследования, которые принимали Муслаксин® в течение 7 дней, составила 74,5 % (абсолютное большинство), дольше 7 дней — 15 %, менее 7 дней — 10,5 %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Первичная конечная точка

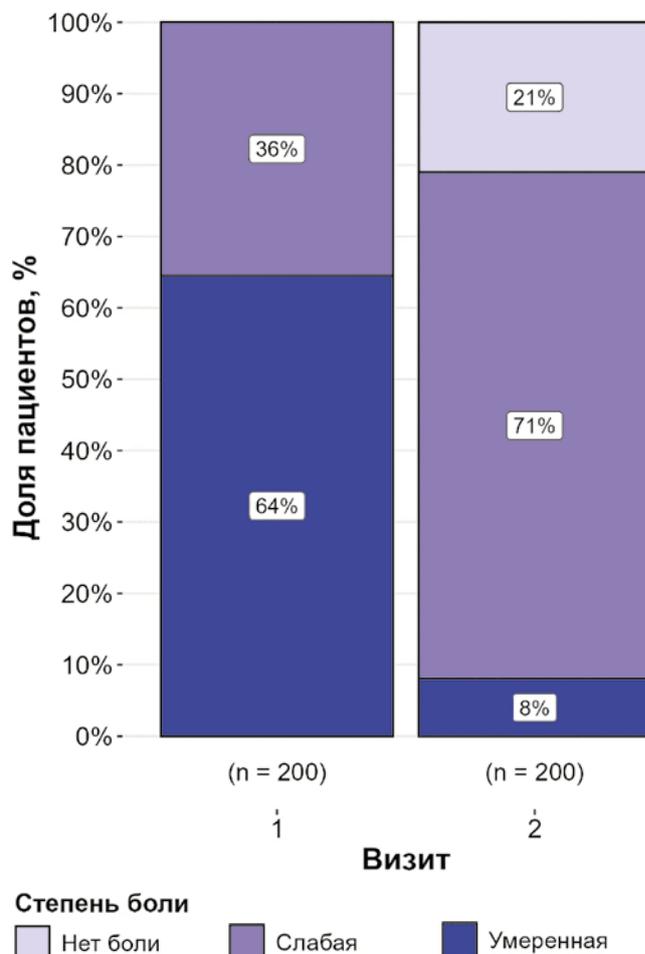
*Средний балл интенсивности болевого синдрома по 100-балльной шкале ВАШ на фоне терапии препаратом Муслаксин® в покое и при быстрой ходьбе по сравнению с исходными данными*

Основным инструментом в анализе эффективности препарата Муслаксин® была шкала самооценки боли — ВАШ, использование которой позволило собрать объективные данные об индивидуальных характеристиках болевого синдрома участников исследования до лечения и на фоне терапии. Распределение пациентов по интенсивности болевого синдрома **в покое** во время первого и второго визитов отображено на табл. 1 и рис. 1.

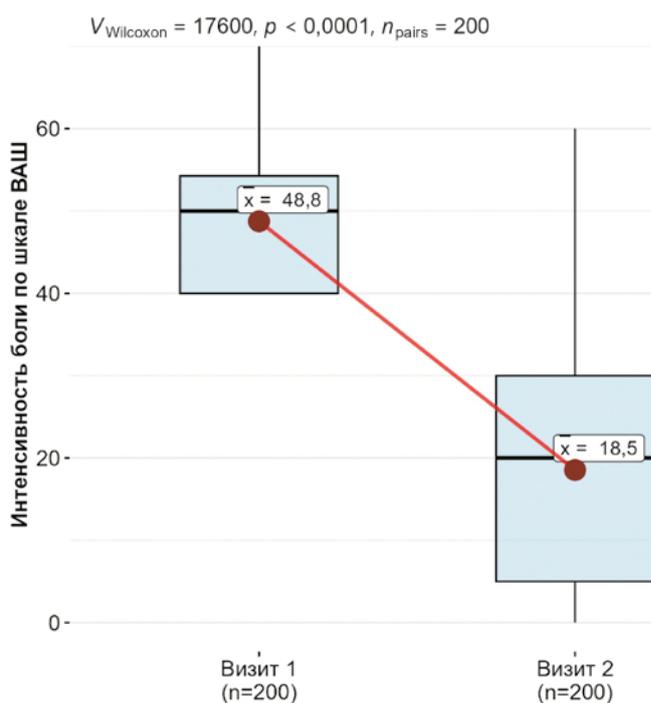
На умеренную боль в покое (45–74 балла по ВАШ) до начала лечения жаловались 64,5 % пациентов (129), слабую боль испытывали 35,5 % (71) участвующих в исследовании. На фоне терапии препаратом Муслаксин® число пациентов с умеренной болью в покое сократилось до 8 % (16), а процент участни-

**Таблица 1.** Распределение пациентов по уровню боли в покое

Степень боли по ВАШ	Число пациентов	
	Визит 1	Визит 2
Нет боли (0–4)	0	42 (21 %)
Слабая (5–44)	71 (35,5 %)	142 (71 %)
Умеренная (45–74)	129 (64,5 %)	16 (8 %)
Сильная (75–100)	0	0
Критерий статистической значимости, тест Бхалкара, р-значение	<0,0001	



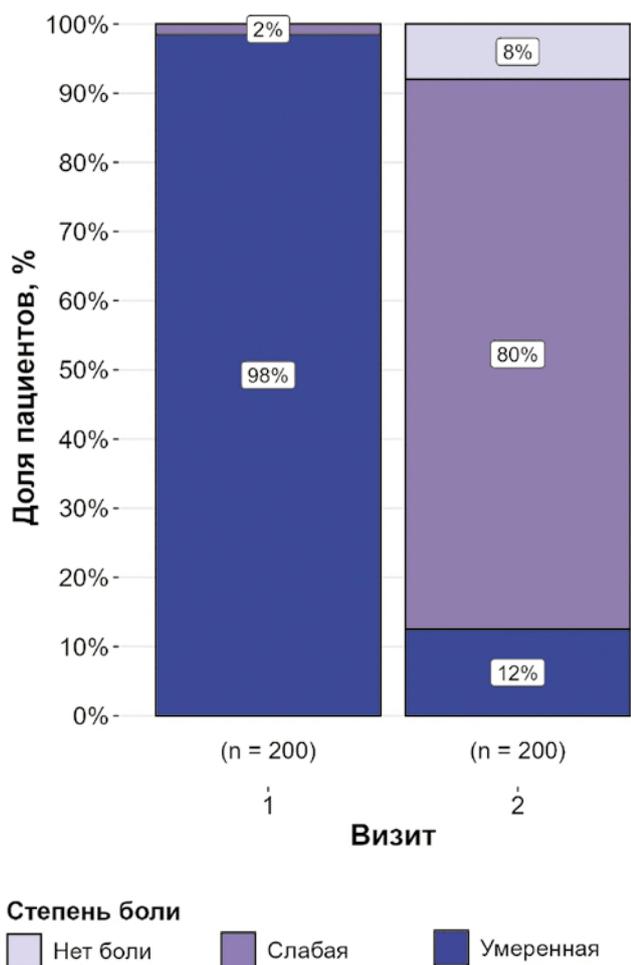
**Рис. 1.** Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям ВАШ в покое



**Рис. 2.** Динамика изменения показателя ВАШ в покое (тест Уилкоксона, p < 0,0001)

**Таблица 2. Распределение пациентов по уровню боли при быстрой ходьбе**

Степень боли по ВАШ	Число пациентов	
	Визит 1	Визит 2
Нет боли (0–4)	0	16 (8 %)
Слабая (5–44)	3 (1,5 %)	159 (79,5 %)
Умеренная (45–74)	197 (98,5 %)	25 (12,5 %)
Сильная (75–100)	0	0
Критерий статистической значимости, тест Бхалкара, р-значение	<0,0001	



**Рис. 3.** Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям ВАШ при быстрой ходьбе

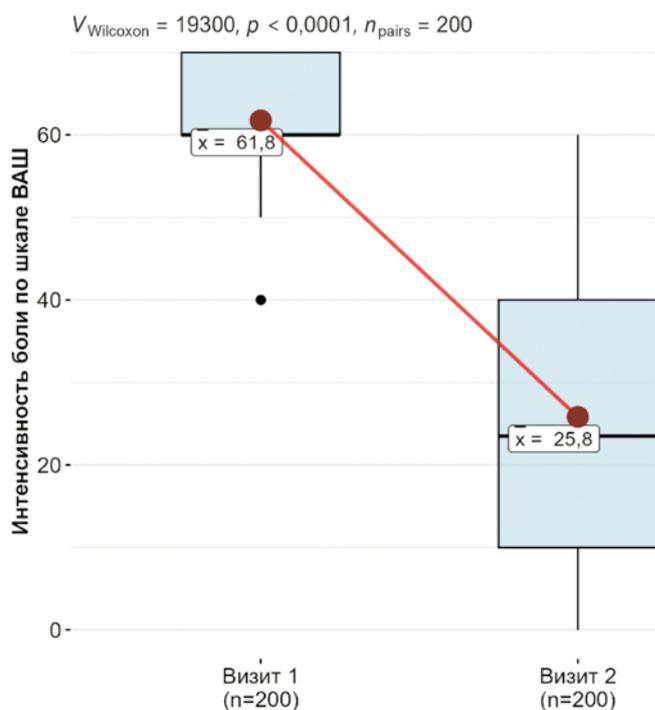
ков со слабой болью составил 71 % (141). Выборка со слабой болью пополнилась за счет улучшения состояния больных с умеренной болью. А у 21 % (42 человека) от общего числа больных болевой синдром купировался полностью. То есть можно констатировать следующий факт — каждый пятый пациент, пролеченный препаратом Мусликсин®, в состоянии покоя не испытывал никаких болевых ощущений. Обобщенные результаты свидетельствуют, что ко второму визиту улучшение наблюдалось

у 69,5 % пациентов, а средний балл интенсивности болевого синдрома в покое составлял 18,54–38 % от исходного значения (рис. 2). Анализ полученных данных осуществлялся методами описательной статистики и подтвердил достоверность результатов исследования ( $p < 0,0001$ ).

Распределение пациентов по интенсивности болевого синдрома **при быстрой ходьбе** во время первого и второго визитов отображено на табл. 2 и рис. 3.

Умеренную боль при быстрой ходьбе (45–74 балла по ВАШ) до начала лечения испытывали 98,5 % пациентов (197), на слабую боль жаловались всего 1,5 % (3). Эти данные свидетельствуют о том, что одной из самых распространенных жалоб пациентов с острой неспецифической болью в спине является отсутствие необходимой динамики в передвижении — чем быстрее ходьба, тем сильнее боль.

На фоне терапии препаратом Мусликсин® число пациентов с умеренной болью при быстрой ходьбе сократилось до 12,5 % (25) и, соответственно, вырос процент участников со слабой болью — до 79,5 % (159). Полное отсутствие боли наблюдалось у 8 % — 16 человек были в физической норме и не испытывали никаких ограничений во время быстрого передвижения. В общем, ко второму визиту улучшение наблюдалось у 87 % пациентов, а средний балл интенсивности болевого синдрома при быстрой ходьбе по шкале ВАШ составил 25,82 (42 % от исходного значения) (рис. 4).



**Рис. 4.** Динамика изменения показателя ВАШ при быстрой ходьбе (тест Уилкоксона,  $p < 0,0001$ )

## Вторичные конечные точки

### Оценка выраженности мышечного спазма с помощью ИМС в динамике

Вычисление ИМС осуществляется для определения степени тяжести мышечно-тонического синдрома, который вносит свой вклад в клиническую картину острой неспецифической боли в спине с фенотипом «мышечный спазм». Диагностический алгоритм включает пять базовых критериев, оцениваемых по трехбалльной системе:

1. Выраженность спонтанных болей: 1 балл — в покое болей нет, появляются при нагрузке, 2 балла — боли незначительны в покое, усиливаются при движении, 3 балла — боли в покое, нарушается сон, вынужденная поза.

2. Тонус мышц: 1 балл — палец легко погружается в мышцу, 2 балла — для погружения необходимо определенное усилие, 3 балла — мышца каменной плотности.

3. Болезненность мышц: 1 балл — при пальпации пациент говорит о наличии боли, 2 балла — ответ на пальпацию мимической реакцией, 3 балла — ответ общей двигательной реакцией.

4. Продолжительность болезненности: 1 балл — болезненность прекращается сразу, 2 балла — продолжается до 1 мин, 3 балла — продолжается более 1 мин.

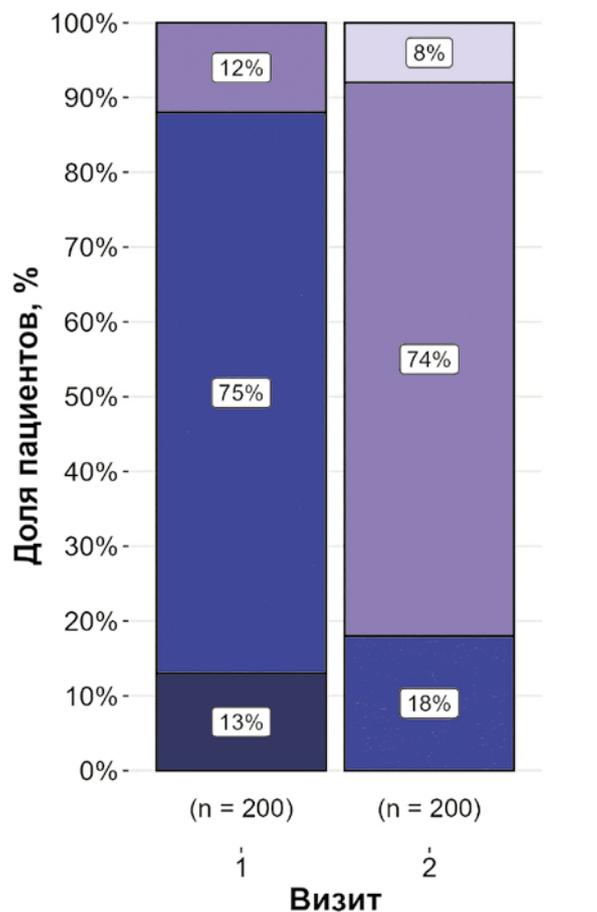
5. Степень иррадиации при пальпации: 1 балл — болезненность локализуется в месте пальпации, 2 балла — боль распространяется на рядом расположенные ткани, 3 балла — боль распространяется на отдаленные области.

Оценка ИМС по сумме баллов названных признаков: I степень (легкая) — до 5 баллов, II степень (средняя, умеренная) — от 5 до 12 баллов, III степень (тяжелая, выраженная) — более 12 баллов [15].

Абсолютное большинство пациентов, участвующих в наблюдательной программе, 75 % (150), испытывали умеренный мышечный спазм, который описывали как незначительные боли в покое, усиливающиеся при любом движении, болезненность мышц при пальпации с невольной мимической реакцией, распространенность болевых ощущений на ткани, расположенные рядом. То есть, две трети исследуемых пациентов подтверждали факт не нормы в их привычном физическом состоянии, как в покое, так и при движении. 26 % участников программы жаловались на тяжелый мышечный спазм, который полностью нарушил привычный образ жизни: выраженный болевой синдром сопровождал их в покое, значительно усиливаясь при движении, нарушал сон, вынуждал принимать нехарактерную позу для попытки избежать боли и уменьшить напряже-

**Таблица 3. Распределение пациентов по выраженности мышечного спазма**

Выраженность мышечного спазма	Число пациентов	
	Визит 1	Визит 2
Норма	0	16 (8 %)
Лёгкая	24 (12 %)	148 (74 %)
Средняя	150 (75 %)	36 (18 %)
Тяжёлая	26 (13 %)	0
Критерий статистической значимости, тест Бхапкара, р-значение	<0,0001	



### Выраженность мышечного синдрома

□ Норма □ Лёгкая □ Средняя □ Тяжёлая

**Рис. 5.** Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям индекса мышечного синдрома

ние в мышце, боль также имела тенденцию к распространению на другие части тела. Тяжелый мышечный спазм выражено ухудшал качество жизни у этой категории больных.

На фоне терапии препаратом Мусликсин® у 8 % (16) пациентов мышечный спазм полностью купировался, у большинства участников ИМС определялся как легкий — 74 % (148), и только у 18 % (36) определялась

средняя степень тяжести напряжения мышц (табл. 3, рис. 5). Обобщая полученные результаты улучшения состояния пациентов по критерию «мышечный спазм», можно констатировать клинически и статистически значимое снижение выраженности ИМС между визитами ( $p < 0,0001$ ). На фоне терапии препаратом Муслаксин®, ко второму визиту улучшение наблюдается у 75 % пациентов, а средний балл ИМС составляет 6,43 балла (53 % от исходного значения) (рис. 5).

#### Оценка нарушения жизнедеятельности по анкете Роланда — Мориса

Оригинальная версия анкеты была опубликована М. Roland и R. Morris в 1983 г. — Roland — Morris Disability Questionary (RDQ). С ее помощью можно оценивать влияние боли в поясничной области на нарушение жизнедеятельности. RDQ используется в острых и подострых болевых синдромах в спине [16]. Анкета состоит из 24 вопросов, на которые отвечает пациент. Врач суммирует общее количество пунктов и получает число от 0 до 24. Чем больше сумма, тем более выражено нарушение жизнедеятельности у пациента. Для контроля динамики лечения анкета заполняется повторно и подсчитывается, на сколько пунктов произошло улучшение, которое затем выражается в процентах. Анкета отличается простотой и большинство врачей рекомендуют ее применение в клинических исследованиях [17].

Большинство участников исследования — 71 % (142) — испытывали значительное нарушение жизнедеятельности, которое оценивали в 7 баллов по анкете RDQ. 29 % (58) пациентов отмечали незначительные нарушения — до 7 баллов. На фоне терапии препаратом Муслаксин® число больных со значительными нарушениями снизилось до 17 % (34), а 83 % (166), абсолютное большинство участников, оценивали нарушение жизнедеятельности как незначительное. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что наблюдается клинически и статистически значимое улучшение оценки нарушения жизнедеятельности по анкете Роланда — Мориса к моменту окончания терапии препаратом Муслаксин® ( $p < 0,0001$ ). 76 % пациентов, имевших нарушения в начале лечения, отмечают значительный прогресс в своем состоянии, а средний балл по шкале RDQ составляет 4,36 (45 % от исходного значения). У 17 % пациентов нарушения сохранились.

#### Количество пациентов с новыми эпизодами боли интенсивностью более 40 мм (по 100-балльной шкале ВАШ), требующие приема НПВП на протяжении месяца после окончания терапии

Доля пациентов, у которых не возникали новые эпизоды боли на протяжении месяца после окон-

чания терапии препаратом Муслаксин®, составила 67 %. Единичные случаи фиксировались у 23 % пациентов и чаще 1 нового случая — у 10 % пациентов. У 80 % (53) пациентов с новыми эпизодами боли их длительность не превышала 4 дней.

#### Оценка эффективности терапии по 4-балльной шкале

98 % пациентов и 99 % врачей оценивают эффективность как хорошую / отличную. Доля совпадающих результатов оценки эффективности: 170 (85 %). У 24 (12 %) пациентов оценка эффективности врачом выше, чем оценка пациента, у 6 (3 %) пациентов оценка эффективности врачом ниже, чем оценка пациентом. Расхождение в оценке эффективности пациентами и врачами статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

#### Оценка безопасности терапии по 4-балльной шкале

96,5 % пациентов и 99 % врачей оценивают безопасность терапии как хорошую/отличную. Доля совпадающих результатов оценки безопасности: 191 (95,5 %). У 9 (4,5 %) пациентов оценка безопасности врачом выше, чем оценка пациента. Расхождение в оценке безопасности пациентами и врачами статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

#### Оценка безопасности

На фоне терапии препаратом Муслаксин® нежелательные явления (НЯ) отсутствовали у 90,5 % (181) пациентов. У 9,5 % (19) были зарегистрированы такие НЯ как сонливость (9), общая слабость (7), утомляемость (5), головокружение (2), тошнота (1). Выявленные НЯ незначительно повлияли на повседневную активность пациентов, не требовали отмены препарата, все пациенты завершили курс терапии. На основании полученных данных можно сделать вывод о благоприятном профиле безопасности препарата Муслаксин®.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании, включавшем 200 пациентов с недавней диагностикой болевого синдрома в нижней части спины, применялась стандартная схема терапии препаратом Муслаксин® (Ибупрофен 400 мг + Хлорзоксазон 500 мг) в течение 7–10 дней в условиях реальной клинической практики. Основными целевыми показателями являлось снижение интенсивности боли в покое и при движении, уменьшение выраженности мышечного спазма, улучшение качества сна и снижение нарушений жизнедеятельности, что оценивалось по ВАШ, ИМС и опроснику Роланда — Мориса.

Статистически значимое снижение болевого синдрома, отмеченное уже ко второму визиту, свиде-

тельствует о быстром наступлении терапевтического эффекта — средние баллы ВАШ в покое снизились примерно до 38 % от исходного уровня, а при быстрой ходьбе — до 42 %. Аналогичным образом наблюдалось существенное уменьшение мышечного спазма (снижение ИМС до 53 % от начального значения) и значительное улучшение показателей качества жизни согласно шкале Роланда — Морриса. Кроме того, снижение частоты ночных пробуждений (доля пациентов без пробуждений увеличилась до 76–81 %) указывает на улучшение сна и, как следствие, общей функциональной активности пациентов. Эти результаты подтверждают клиническую значимость применения комбинации НПВП и миорелаксантов при лечении острой боли в нижней части спины.

Профиль безопасности терапии также оказался благоприятным: НЯ фиксировались у 9,5 % пациентов, при этом все выявленные явления имели легкую степень выраженности и не стали основанием для прекращения терапии. Сопоставление с ранее проведенными исследованиями демонстрирует, что комбинированное применение ибупрофена с хлорзоксазоном обеспечивает более раннее и выраженное обезболивание по сравнению с монотерапией НПВП, что соответствует выводам работ, опубликованных в международных исследованиях и обзорах [18, 19].

Сравнительный анализ результатов данного исследования с данными предыдущих клинических исследований подтверждает, что применение фиксированной комбинации НПВП и миорелаксантов способствует не только быстрому снижению болевого синдрома, но и улучшению качества жизни за счет уменьшения количества ночных пробуждений и рецидивов болевых эпизодов. Подобная терапевтическая стратегия получила признание в отечественной и зарубежной литературе, где отмечалась эффективность комплексного подхода к лечению острой боли в пояснице, обусловленной мышечным спазмом [20].

Важно отметить, что полученные данные имеют высокую практическую значимость, так как отражают эффективность терапии в условиях реальной клинической практики, а не в условиях строго контролируемых рандомизированных исследований. Отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов с различными возрастными и клиническими характеристиками подтверждает универсальность применения препарата. Дополнительно, низкая частота и выраженность НЯ свидетельствуют о высоком уровне переносимости терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты пострегистрационной проспективной наблюдательной программы подтверждают, что короткий курс терапии препаратом Муслаксин® является эффективным и безопасным способом лечения острой неспецифической боли в нижней части спины. Эти данные, полученные в реальной клинической практике, обогащают современное представление о комплексном подходе к лечению болевых синдромов и могут быть рекомендованы для дальнейшего внедрения в клинические алгоритмы терапии.

**Конфликт интересов:** статья опубликована при поддержке ООО «Др. Реддис Лабораторис», что не повлияло на мнение автора.



## Литература

- Hoy, D., Bain, C., Williams, G., et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis & Rheumatism*, 2012, vol. 64, no. 6, pp. 2028–2037
- Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Мультидоменный подход к терапии пациентов с хронической неспецифической болью в спине. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020; 120 (7):113–120
- Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т., Мартынов А. И., Яхно Н. Н. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). *Научно-практическая ревматология*. 2018, 56 (прил. 1), 1–29
- George SZ, Fritz JM, Silfies SPetal. Intervention for the Management of Acute and Chronic Low Back Pain: Revision 2021. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy Published Online October 31, 2021* Volume 51 Issue11 PagesCPG1-CPG60
- Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) в отношении лекарственного препарата Муслаксин®, № ЛП-№(001956)-(РГ-РУ) от 14.03.2023
- www.grls.rosminzdrav.ru / 03.10.2023
- Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, Martusevicus R, Mathiesen O, Dahl JB. The effect of chlorzoxazone on acute pain after spine surgery. A randomized, blinded trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016 Sep;60 (8):1152–60
- Alviña K, Khodakhah K. KCa channels as therapeutic targets in episodic ataxia type-2. *J Neurosci*. 2010 May 26;30 (21):7249–57.
- Chlorzoxazone as central muscle relaxant. <https://youtu.be/5EISUzqRUJE>
- Al-Ameri LT, et al. Efficacy of Chlorzoxazone versus Orphenadrine in the management of pain associated with cervical spondylosis. *RMJ*. 2018;43 (3):488–490
- Bragstad A, Blikra G. Evaluation of a new skeletal muscle relaxant in the treatment of low back pain (a comparison of DS 103-282 with chlorzoxazone). *Current Therapeutic Research* 1979;26 (1):39-43
- Derry CJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3
- Hodkinson DJ et al. Cerebral analgesic response to nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. *Pain* 2015;156 (7):1301–10
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E. et al.; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665–74
- Садоха К. А., Патурская И. А. Первичные дорсалгии: актуальность и путь решения проблемы. Белорусская медицинская академия последипломного образования, Медико-санитарная часть ОАО БелОМО им. С. И. Вавилова (*журнал «Медицинские новости» №11, 2010*)
- Roland M. O., Morris R. W. A study of the natural history of back pain. Part 1: Development of a reliable and sensitive measure of disability in low back pain. *Spine* 1983; 8: 141–144
- Davidson M., Keating J. L. A comparison of five low back disability questionnaires: reliability and responsiveness. *Phys Ther* 2002; 82: 8–24
- Foster, N. E., Anema, J. R., Cherkin, D., et al. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *The Lancet*, 2018, vol. 391, no. 10137, pp. 2368–2383
- Koes, B. W., van Tulder, M., Thomas, S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ*, 2006, vol. 332, no. 7555, pp. 1430–1434
- Waddell, G. *The back pain revolution*. Churchill Livingstone, 2004. 480 p.



# МУСЛАКСИН®

ибупрофен 400 мг + хлорзоксазон 500 мг  
таблетки, покрытые пленочной оболочкой №30



ТЕРАПИЯ БОЛИ  
В СПИНЕ –  
КАК 1-2-3:



- 1** **ЕДИНСТВЕННАЯ** комбинация НПВП и миорелаксанта в РФ<sup>1</sup>
- 2** **КОМПОНЕНТА** в составе: ибупрофен 400 мг + хлорзоксазон 500 мг<sup>2</sup>
- 3** **ДЕЙСТВИЯ:** миорелаксирующее, анальгетическое и противовоспалительное<sup>1,2</sup>

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

1. В таблетированной форме по данным сайта <https://grls.rosminzdrav.ru/> на 19.03.2025.

2. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) в отношении лекарственного препарата Муслаксин®, ЛП-№(001956)-(РГ-РУ) от 14.03.2023.

R1336252-19032025-НСП-MUS

Dr.Reddy's

# Лечение симптомов периферической нейропатии комбинацией витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в фиксированной дозе: 12-недельное проспективное неинтервенционное исследование

*Реферативный перевод*

**Источник:** Asian Journal of Medical Sciences | Jan-Feb 2018 | Vol 9 | Issue 1, doi: 10.3126/ajms.v9i1.18510

**Manfaluthy Hakim, Nani Kurniani, Rizaldy Pinzon, Dodik Tugasworo, Mudjiani Basuki, Hasnawi Haddani, Pagan Pambudi, Aida Fithrie, Audry Devisanty Wuysang**

## **ВВЕДЕНИЕ**

Периферическая нейропатия (ПН) — клиническое состояние, при котором повреждается периферическая нервная система [1]. Симптомы ПН могут быть разнообразными, часто пациенты жалуются на ощущение пощипывания, покалывания, онемения, снижение болевой чувствительности или изменение восприятия температуры, жгучую боль и аллодинию [2–5]. Распространенные причины ПН включают системные заболевания, такие как диабет, недостаток витаминов и питательных веществ, лекарственно-индуцированное повреждение, злоупотребление алкоголем, заболевания иммунной системы или вирусную инфекцию, гипотиреоз, генетические и идиопатические причины [5–9]. Хотя точных данных о частоте ПН нет, сообщается, что ее распространенность может составлять 8,1 % среди населения в возрасте 40–49 лет [9]. Ранняя диагностика и лечение имеют решающее значение для поддержания качества жизни (КЖ) и предотвращения дальнейшего прогрессирования болезни и развития тяжелых симптомов.

При тяжелых или необратимых симптомах ПН может привести к снижению КЖ [10].

Существуют различные возможности лечения нейропатии [11]. Исследования показали эффективность витаминов В, альфа-липоевой кислоты (АЛК) и ацетил-L-карнитина для лечения ПН от легкой до умеренной степени [9, 12–16], при этом витамины В также можно применять как дополнительное средство на поздних стадиях [17–19].

Недостаточность витаминов В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>) может нарушить функцию нервной системы [20]. Эти три витамина дополняют друг друга, так как действуют по разным механизмам [19]. Тиамин дифосфат является активной формой витамина В<sub>1</sub>, служит кофактором разных ферментов, участвующих прежде всего в катаболизме углеводов [21], и может предотвратить микрососудистые осложнения при диабете [21]. Витамин В<sub>6</sub> также является коферментом многих метаболических реакций, в том числе с участием трансаминаз и декарбоксилаз L-аминокислот, которые имеют решающее значение для синтеза нейро-

медиаторов, таких как дофамин, серотонин и  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) [22]. Витамин В<sub>12</sub> может улучшить регенерацию нервов и восстановить функцию нервов, снизить содержание нейротоксических цитокинов и улучшить структуру миелина [21].

Комбинированные препараты витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в фиксированной дозе показали себя эффективными, безопасными и хорошо переносимыми при лечении ПН в ранних исследованиях [13, 14, 23, 24]. Сочетание витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> уже несколько десятилетий активно применяется в клинической практике для лечения ПН, однако уровень опубликованных научных доказательств невысок, хотя данное лечение общепризнано и основано на опыте. Кроме того, большинство исследований, показавших эффективность этой комбинации при ПН, проводились с участием больных диабетом и не дают информации об эффекте при ПН другой этиологии [25]. Целью настоящего неинтервенционного исследования была оценка эффективности и безопасности комбинации витаминов В<sub>1</sub> (100 мг), В<sub>6</sub> (100 мг) и В<sub>12</sub> (5000 мкг) в фиксированной дозе раз в сутки в повседневной клинической практике при ПН от легкой до умеренной степени разной этиологии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Пациенты

Это проспективное, открытое, неинтервенционное (наблюдательное) многоцентровое исследование в одной группе было проведено на базе 8 центров. Для участия в исследовании набирали пациентов с ПН разной этиологии, включая сахарный диабет, алиментарные причины, алкогольную нейропатию, туннельный синдром, идиопатический и др., которые были согласны предоставить письменное информированное согласие. В исследование включали субъектов в возрасте  $\geq 18$  и  $\leq 65$  лет с ПН, диагностированной с помощью Мичиганского опросника для проверки на нейропатию (Michigan Neuropathy Screening Instrument; MNSI) по оценке  $\geq 7$  по анкете для пациентов и  $\geq 2,5$  по анкете для медицинских работников, ИЛИ по клинической оценке нейропатии Торонто (Toronto Clinical Neuropathy Score; TCNS)  $\geq 6$ .

Исключали пациентов с известными клинически значимыми сердечно-сосудистыми, легочными, желудочно-кишечными, гематологическими, печеночными, почечными или эндокринными заболеваниями (за исключением сахарного диабета), а также с симптомами или данными анамнеза, указывающими на возможную генетическую нейропатию, либо перенесших хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте за последние

6 месяцев до подписания согласия, имеющих любые клинически значимые или нестабильные физические или психиатрические нарушения, которые, по мнению исследователя, могут помешать участию в исследовании, а также участвовавших в других клинических исследованиях в течение последнего месяца.

Кроме того, исключали субъектов, принимавших препараты комплекса витаминов В более 1 недели подряд за последние 3 месяца до подписания согласия, а также с известной гиперчувствительностью к витаминам группы В и с тяжелой нейропатией [TCNS  $\geq 12$  или оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)  $\geq 7$ ], получающих лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), габапентином, прегабалином или любыми другими противовоспалительными препаратами. Исключали пациентов, получавших такое лечение, как метотрексат, которое может помешать оценке нейропатии, или любой другой цитостатический препарат. Кроме того, исключали беременных, планирующих беременность и кормящих грудью.

### Исследуемый препарат

Пациенты получали исследуемый комплекс витаминов группы В (витамин В<sub>1</sub> 100 мг, витамин В<sub>6</sub> 100 мг и витамин В<sub>12</sub> 5000 мкг) внутрь раз в сутки в течение 12 недель. За пациентами наблюдали в течение 14 дней лечения и затем раз в месяц в течение 3 месяцев.

### Методы исследования и оценка результата

Общая оценка симптомов (ООС): ООС (колющая боль, жгучая боль, парестезия и онемение) по частоте и интенсивности оценивал врач и обученная медсестра [24]. Общую оценку симптомов записывали в начале и при каждом визите. Сравнивали ООС при каждом визите; исходные оценки варьировали от 0 (нет симптомов) до максимума 14,64 баллов.

Оценка по ВАШ: изменение тяжести каждого симптома нейропатии (например, боли, жжения, парестезии, онемения и др.) от исходного момента до 3 месяцев лечения у каждого участника оценивали с помощью ВАШ от 0 до 10 баллов (0 указывает на отсутствие симптомов, а 10 — на наихудшие возможные симптомы).

Короткая форма-8 (SF-8) анкеты для оценки КЖ, связанного со здоровьем: записывали в исходный момент и затем с 4-недельным интервалом во время визитов 1, 3, 4 и 5 [25].

Оценка безопасности была основана на возникновении любых нежелательных явлений (НЯ) на протяжении 12 недель исследования, которые оценивали по тяжести, времени возникновения и течению.

## Статистический анализ

Во время последующих визитов оценивали любые значимые изменения таких переменных, как ООС, оценки КЖ и оценки по ВАШ с помощью поискового анализа и подходящих статистических критериев, в том числе знаковый ранговый критерий Уилкоксона, независимый t-критерий, критерий тенденции Кокрейна-Армитажа хи-квадрат и др. в зависимости от типа и распределения данных. Подытоживали среднее процентное снижение общей оценки ООС по сравнению с исходной и оценки отдельных симптомов, оценки каждого симптома по ВАШ и данные о КЖ. Проводили односторонний и многосторонний анализ логистической регрессии для выявления факторов, способствующих КЖ [итоговый физический компонент (ИФК) и итоговый ментальный компонент (ИМК), физическое функционирование, роль физической боли, общее состояние здоровье, жизненная энергия, социальное функционирование, роль оценок эмоционального и ментального здоровья]. Для статистического анализа использовали SAS версии 9.1.3 (Северная Каролина, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 414 пациентов, прошедших отбор, в исследование зачислили 411 (297 женщин и 114 мужчин), соответствовавших критериям включения. Исходные характеристики участников исследования показаны в таблице 1. Всего 399 участников завершили исследование и 12 выбыли досрочно. Средний возраст участников составил  $50,9 \pm 8,25$  лет (22–65 лет).

**Таблица 1. Демографические характеристики**

	N = 411 (100 %)	Мин.; макс.
Этиология		
Диабет	104	
Синдром запястного канала	44	
Идиопатическая	112	
Прочая	25	
Сочетание*	126	
Пол, n (%)		
Мужчины	114 (27,7)	
Женщины	297 (72,3)	
Возраст (лет)		
Среднее $\pm$ СО	$50,9 \pm 8,25$	22; 65
Рост (см)		
Среднее $\pm$ СО	$157,9 \pm 7,51$	105; 180
Вес (кг)		
Среднее $\pm$ СО	$62,5 \pm 10,86$	34; 98
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )		
Среднее $\pm$ СО	$25,07 \pm 4,034$	13,6; 49,9

Значения представляют собой среднее  $\pm$  стандартное отклонение.

\* Сочетания включали диабет и алиментарную этиологию или диабет и туннельный запястный синдром и идиопатическую и т. п.

## Общая оценка симптомов

Средняя оценка ( $\pm$  СО) ООС в исходный момент составила  $5,45 (\pm 2,036)$  и  $4,35 (\pm 1,914)$  во время визита 2. Среднее изменение оценки ООС по сравнению с исходной во время визита 2 ( $1,090 \pm 1,4097$ ) было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ). Средняя ( $\pm$  СО) оценка ООС во время визитов 3, 4 и 5 составила  $3,551 (\pm 1,6919)$ ,  $2,786 (\pm 1,4801)$  и  $2,020 (\pm 1,2808)$  соответственно. Среднее ( $\pm$  СО) изменение оценки ООС по сравнению с исходной во время визитов 2, 3, 4 и 5 ( $p < 0,0001$ ) составило  $1,090 (\pm 1,4097)$ ,  $1,892 (\pm 1,652)$ ,  $2,677 (\pm 1,873)$  и  $3,448 (\pm 2,066)$  соответственно. Во время исследования наблюдалось снижение ООС на 62,9 % от исходного момента до 5 визита.

На рис. 1 и 2 представлена средняя оценка и среднее процентное снижение отдельных симптомов, а также общая оценка по анкете ООС от исходного момента до визита 5, соответственно. Как видно из рис. 1, за 14 дней лечения обнаружено значительное снижение ( $p < 0,0001$ ) общей оценки, которое отмечалось при всех последующих визитах.

## Онемение

В целом во время исследования обнаружено среднее снижение онемения 55,9 % от исходного момента до 5 визита. При каждом визите изменение по сравнению с исходным значением было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ).

## Колющая боль

В целом во время исследования обнаружено среднее снижение колющей боли на 64,7 % от исходного момента до 5 визита. При каждом визите изменение по сравнению с исходным значением было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ).

## Жгучая боль

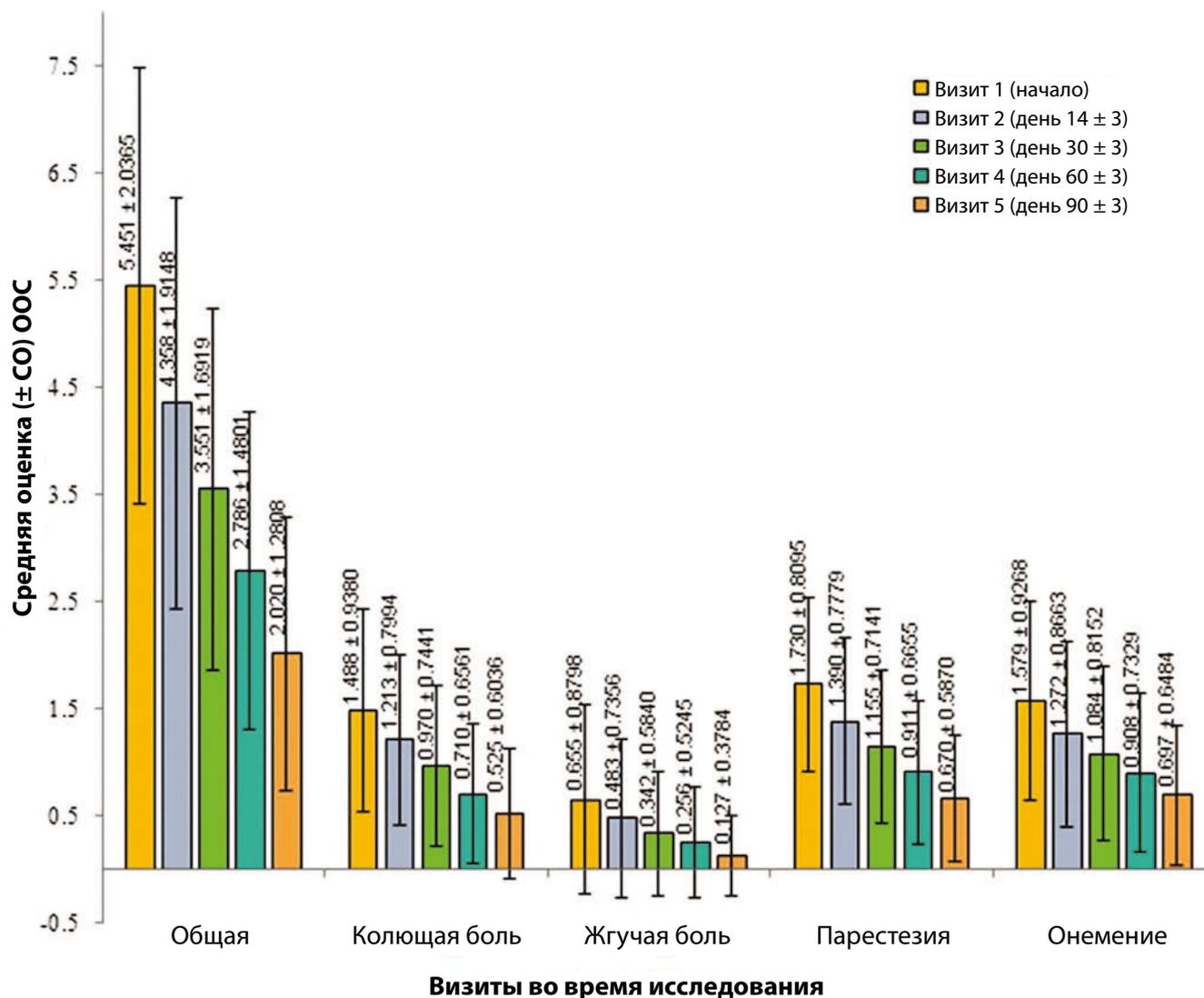
В целом во время исследования обнаружено среднее снижение жгучей боли на 80,6 % от исходного момента до 5 визита. При каждом визите изменение по сравнению с исходным значением было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ).

## Парестезия

В целом во время исследования обнаружено среднее снижение парестезии на 61,3 % от начала исследования до 5 визита. При каждом визите изменение по сравнению с исходным значением было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ).

## Визуальная аналоговая шкала

Средняя ( $\pm$  СО) оценка и среднее процентное снижение оценки по ВАШ от начала исследования до визита 5 для онемения, жгучей боли, покалывания,



Эффективность лечения при оценке по онемению, колющей боли, жгучей боли и парестезии при помощи ООС. Начальная ООС включает n = 14, визит 2 n = 402, визит 3 n = 399, визит 4 n = 393, визит 5 n = 390.

Рис. 1: ООС — общая оценка симптомов и оценка отдельных компонентов по визитам исследования.

боли и парестезии, представлены на рис. 3 и рис. 4, соответственно.

### Онемение

Наблюдали снижение средней ( $\pm$  CO) оценки по ВАШ для онемения по сравнению с началом исследования, 4,24 ( $\pm$  1,380) к визиту 5, 1,79 ( $\pm$  1,012) что было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ). В целом во время исследования обнаружено среднее снижение оценки онемения по ВАШ 57,8 % от начала исследования до 5 визита.

### Жжение

Наблюдали снижение средней ( $\pm$  CO) оценки жжения по ВАШ по сравнению с началом исследования, 4,11 ( $\pm$  1,499) к визиту 5, 1,50 ( $\pm$  1,402) что было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ). В целом во время

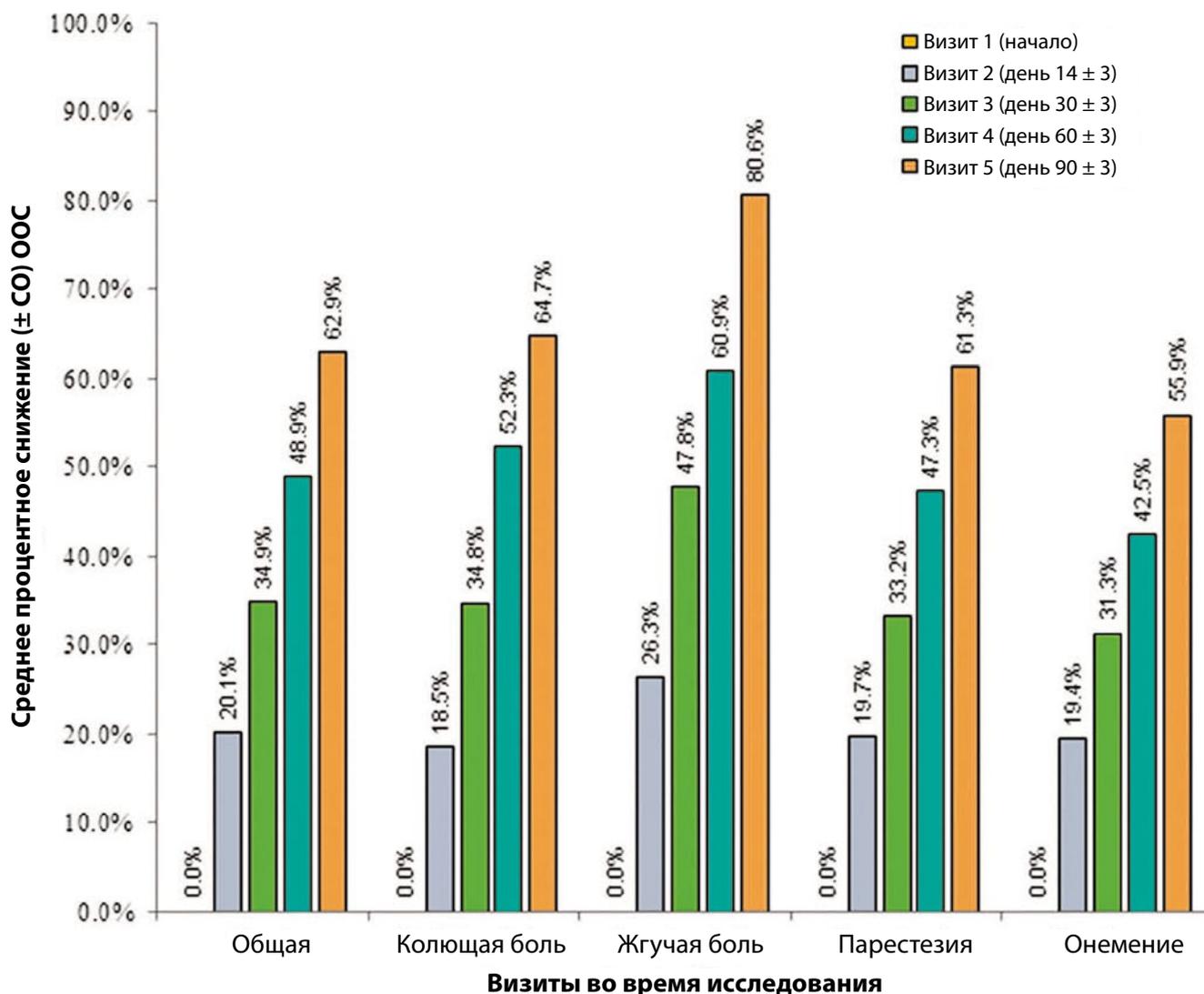
исследования обнаружено среднее снижение оценки жжения по ВАШ 63,5 % от начала исследования до 5 визита.

### Покальвание

Наблюдали снижение средней ( $\pm$  CO) оценки покальвания по ВАШ по сравнению с началом исследования, 4,48 ( $\pm$  1,461) к визиту 5, 1,56 ( $\pm$  1,001) что было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ). В целом во время исследования обнаружено среднее снижение оценки покальвания по ВАШ 65,2 % от начала исследования до 5 визита.

### Боль

Наблюдали снижение средней ( $\pm$  CO) оценки боли по ВАШ по сравнению с началом исследования, 4,50 ( $\pm$  1,578) к визиту 5, 1,39 ( $\pm$  1,051) что было статисти-



Среднее процентное снижение общей оценки симптомов (ООС) по сравнению с исходной = 100 – (последующее наблюдение / начало\*100).  
ООС в начале включает n = 411, визит 2 n = 402, визит 3 n = 399, визит 4 n = 393, визит 5 n = 390.

**Рис. 2.** Среднее процентное снижение общей оценки симптомов (ООС) и оценки отдельных компонентов по визитам исследования.

чески значимым ( $p < 0,0001$ ). В целом во время исследования обнаружено среднее снижение оценки боли по ВАШ 69,1 % от начала исследования до 5 визита.

### Парестезия

Наблюдали снижение средней ( $\pm$  CO) оценки парестезии по ВАШ по сравнению с началом исследования, 3,85 ( $\pm$  1,662) к визиту 5, 0,40 ( $\pm$  0,563). В целом во время исследования обнаружено среднее снижение оценки парестезии по ВАШ 89,6 % от начала исследования до 5 визита.

### Качество жизни

К визиту 5 наблюдали значительное улучшение в доменах КЖ (ИФК и ИМК), а также в восьми субдоменах по сравнению с началом исследования.

Средние оценки ИФК в исходный момент и во время визита 5 были  $43,965 \pm 6,4726$  и  $50,847 \pm 6,0778$  соответственно. Средние оценки ИМК в начале и во время визита 5 были  $49,226 \pm 8,5435$  и  $54,190 \pm 6,0594$  соответственно. Улучшение КЖ наблюдалось независимо от этиологии ПН.

### Безопасность

Из 411 пациентов, зачисленных в исследование, 14 (3,4 %) испытали хотя бы одно НЯ в период исследования. Один участник сообщил о серьезном НЯ (госпитализация или продление госпитализации), 3 участника имели хотя бы одно связанное с лечением НЯ и три участника имели хотя бы одно НЯ, приведшее к прекращению участия в исследовании. Из 3 пациентов с хотя бы одним НЯ, связанным с лечением,

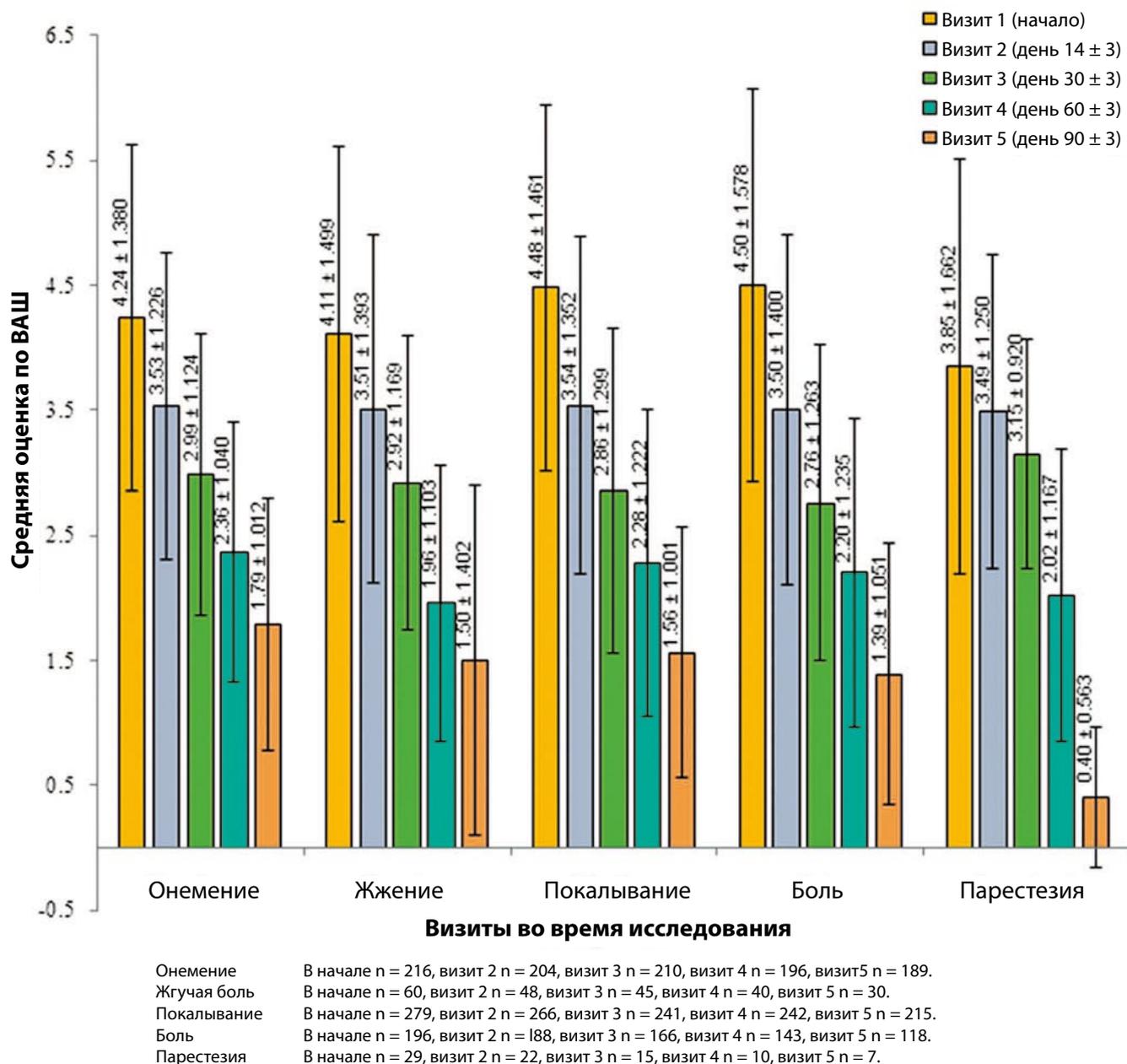


Рис. 3: Оценка симптомов периферической нейропатии по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по визитам исследования.

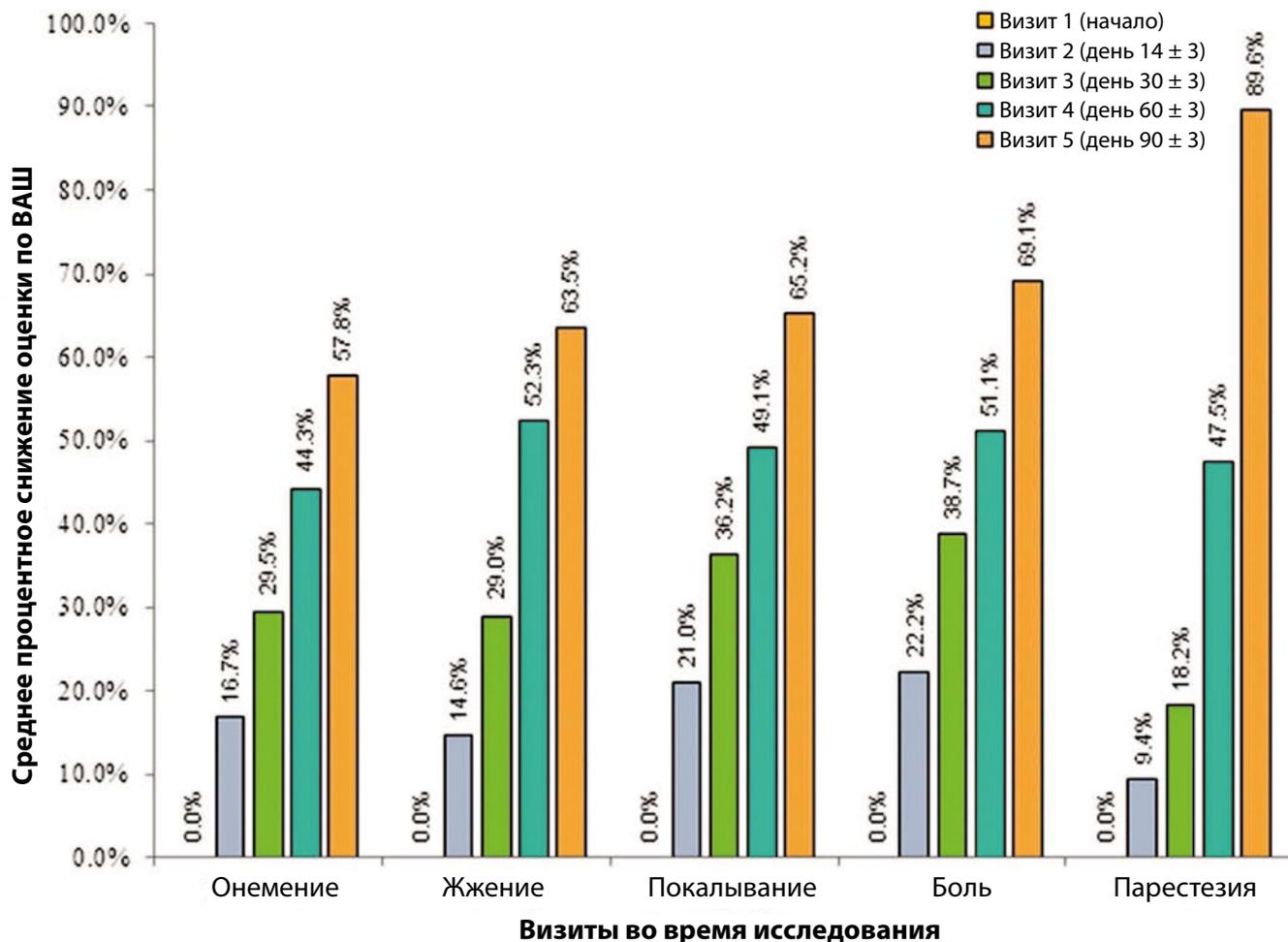
у 2 были желудочно-кишечные нарушения, включавшие диспепсию и тошноту, и у одного — нарушения кожи и подкожных тканей (диабетическая стопа).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В текущем неинтервенционном исследовании изучалась эффективность и безопасность исследуемого препарата для лечения ПН от легкой до умеренной степени. Лечение было связано со статистически значимым улучшением оценок ООС, оценок связанных симптомов ПН по ВАШ и КЖ по анкете SF-8. Более ранние исследования показали эффективность витамина  $B_1$  отдельно или в сочетании с витаминами  $B_6$  и  $B_{12}$ , главным образом у пациентов с диабетической

нейропатией или алкогольной нейропатией [14, 23, 25]. Однако текущее исследование изучало и показало эффективность исследуемого препарата при самых разнообразных этиологиях.

Между снижением ООС и продолжительностью лечения от начала до 3 месяцев обнаружена прямая связь. Статистически и клинически значимое снижение общей оценки симптомов ООС и оценок отдельных компонентов наблюдали уже в течение 14 дней лечения исследуемым препаратом. Анализировали несколько периодов времени (30, 60, 90 дней), при этом наблюдали дальнейшее значимое улучшение оценок при каждом визите [ (колющая боль (64,7%), жгучая боль (80,6%), парестезия (61,3%)



Среднее процентное снижение от начала исследования = 100 – (последующее наблюдение / начало\*100)

Онемение	В начале n = 216, визит 2 n = 204, визит 3 n = 210, визит 4 n = 196, визит 5 n = 189.
Жгучая боль	В начале n = 60, визит 2 n = 48, визит 3 n = 45, визит 4 n = 40, визит 5 n = 30.
Покальвание	В начале n = 279, визит 2 n = 266, визит 3 n = 241, визит 4 n = 242, визит 5 n = 215.
Боль	В начале n = 196, визит 2 n = 188, визит 3 n = 166, визит 4 n = 143, визит 5 n = 118.
Парестезия	В начале n = 29, визит 2 n = 22, визит 3 n = 15, визит 4 n = 10, визит 5 n = 7.

**Рис. 4:** Среднее процентное снижение симптомов периферической нейропатии по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по визитам исследования.

и онемение (55,9 %) ( $p < 0,0001$ )). По мере продолжения лечения оценки продолжали улучшаться до конца исследования. Такое линейное улучшение оценки симптомов от начального визита дает основания предполагать решающую роль исследуемого препарата в облегчении симптомов. Это также говорит в пользу продолжения лечения симптомов ПН. Постоянное улучшение симптомов считается самой важной целью лечения нейропатии с точки зрения пациента [27]. Кроме того, наблюдаемое снижение оценки ООС на 1 балл на протяжении 5 визитов говорит о том, что как минимум один легкий симптом был излечен или один «умеренный» симптом изменил свою категорию тяжести до «легкой» во время лечения пациентов препаратом с фиксированной дозой в этом исследовании. К концу периода исследования общая оценка ООС снизилась на  $> 50\%$ . Снижение

ООС на 30 % или  $\geq 2$  балла считается клинически значимым [28].

Исследование, в котором пациентов с диабетической нейропатией лечили АЛК (600 мг, 1200 мг 1800 мг), показало значительное снижение ООС и ее отдельных компонентов, таких как колющая и жгучая боль. Даже в более высоких дозах не наблюдали значительных изменений в оценках парестезии и онемения [25]. В текущем исследовании мы наблюдали улучшение всех четырех симптомов. Лечение исследуемым препаратом также было связано со значительным улучшением параметров КЖ ИФК и ИМК.

Благоприятные результаты, наблюдаемые в этом исследовании, согласуются с данными предыдущих исследований, показавших эффективность витаминов В для лечения ПН [17, 29, 30]. Эти благоприятные эффекты комбинированной терапии можно объяснить

### Комментарий главного редактора

В российской клинической практике применяется препарат Нейромультивит, в состав которого входит комплекс нейротропных витаминов группы В в оптимальных терапевтических дозах. Нейромультивит выпускается в двух лекарственных формах — таблетированной и инъекционной. Одна таблетка содержит 100 мг витамина В<sub>1</sub>, 200 мг — В<sub>6</sub>, 200 мкг — В<sub>12</sub>. В ампулах дозировка витаминов группы В: 100 мг — В<sub>1</sub>, 100 мг — В<sub>6</sub>, 1 мг — В<sub>12</sub>. Одним из основных показаний к применению препарата Нейромультивит является полинейропатия различной этиологии, при которой повреждаются структуры периферической нервной системы. Терапевтическая эффективность Нейромультивита при полинейропатии обусловлена синергическим взаимодействием витаминов группы В в восстановлении повреждений периферических нервов. В 2020 г. в журнале *CNS Neuroscience and Therapeutics* был опубликован обзор «Витамины группы В в нервной системе: современные знания о биохимических механизмах действия и синергии тиамин, пиридоксина и кобаламина». Авторы обзора, исследователи из колумбийского университета Calderon-Ospina C. A. и Nava-Mesa M. O., подводя итоги своей работы, пришли к следующему заключению: «Принимая во внимание современные знания о нейротропных витаминах В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, мы приходим к выводу, что их биохимическая синергия проявляется на многих уровнях нервной системы, особенно в ее периферических отделах, что подтверждается эффективностью комбинированного применения при лечении периферической нейропатии»\*.

\* Calderon-Ospina C. A. u Nava-Mesa M. O. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2020. Jan;26 (1):5–13.

разными механизмами действия витаминов В. Хотя точный способ действия недостаточно понят, в литературе можно найти некоторые возможные объяснения. Показано, что кобаламин облегчает симптомы нейропатии, нейтрализуя супероксид и пероксинитрит и восстанавливая нормальные концентрации глутатиона. Сообщается, что пиридоксаль предотвращает формирование конечных продуктов гликирования (КПГ), тем самым уменьшая поражение капилляров [31]. Тиамин дифосфат также играет роль в предотвращении микрососудистых осложнений при диабете [21].

В заключение, комбинация витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в фиксированной дозе эффективна и хорошо переносится пациентами с легкой или умеренной ПН различной этиологии.

### Литература

1. Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med* 2010; 16:1258–1266.
2. Azpiroz F and Malagelada C. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia* 2016; 59 (3):404–408.
3. Misra UK, Kalita J and Nair PP. Diagnostic approach to peripheral neuropathy. *Ann Indian Acad Neurol* 2008; 11 (2):89–97.
4. Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ, Jimenez FJ, Allende-Vigo MZ and Duconge J. Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control. *Curr Clin Pharmacol* 2011; 6 (4):260–273.
5. Landmann G. Diagnosis and treatment of painful polyneuropathy. *Psychiatrie & Neurologie* 2012.
6. Hughes RA. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002; 324 (7335):466–469.
7. Torpy JM, Kincaid JL and Glass RM. JAMA patient page. Peripheral neuropathy. *JAMA* 2010; 303 (15):1556.
8. Marchettini P, Lacerenza M, Mauri E and Marangoni C. Painful peripheral neuropathies. *Curr Neuropharmacol* 2006; 4 (3):175–181.
9. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev* 2006; 11 (4):294–329.
10. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A and Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008; 44 (11):1507–1515.
11. 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.
12. Nachum-Biala Y and Troen AM. B-vitamins for neuroprotection: narrowing the evidence gap. *Biofactors* 2012; 38 (2):145–150.
13. Janka HU, Rietzel S and Mehnert H. The influence of neurobin on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy. *Int. Rietbrock N, ed. Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-vitamine*. Darmstadt: Steinkopff Verlag 1991:87–97.
14. Rizvi A, Ahmad A and Rizvi Z. Efficacy of Combination of Vitamin B1, B6, and B12 in Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *PJMHS* 2013;7 (3):801–804.
15. Whitlock EL, Moradzadeh A, Hunter DA and Mackinnon SE. Pregabalin does not impact peripheral nerve regeneration after crush injury. *J Reconstr Microsurg* 2007; 23:263–268.
16. Becker KW, Kienecker EW and Dick P. A contribution to the scientific assessment of degenerative and regenerative processes of peripheral nerve fibers following axotomy under the systemic administration of vitamins B1, B6 and B12—light and electron microscopy findings of the saphenous nerve in the rabbit. *Neurochirurgia (Stuttgart)* 1990; 33 (4):113–121.
17. Jolivald CG, Mizisin LM, Nelson A, Cunha JM, Ramos KM, Bonke D, et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 612 (1-3):41–47.
18. Neurobin Summary of Product Characteristics. Athens, Greece: Merck A. E; 2012. Available at: [http://www.papaloizou.com/PublicDocsPDF/SPCs/Neurobin\\_SPC.pdf](http://www.papaloizou.com/PublicDocsPDF/SPCs/Neurobin_SPC.pdf) Date of Access: 25 Sep 2017.
19. Tjokprawiro A. Review article and clinical experience: emerging multiple properties of high dose thiamine and B6-B12 vitamins. Therapeutic possibilities for diabetic vascular complications. *FMI* 2009; 45 (2):165–173.
20. Callaghan BC, Price RS and Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA* 2015; 314 (20):2172–2181.
21. Singleton CK and Martin PR. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Curr Mol Med* 2001;1 (2):197–207.
22. Spinneker A, Sola R, Lemmen V, Castillo MJ, Pietrzik K and González-Gross M. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences—an overview. *Nutr Hosp* 2007; 22 (1):7–24.
23. Kusuma RSD, Pinzon RT and Priatno S. Treatment with Vitamin B1, B6, and B12 combination as a determinant in reduction of total symptom score for patients with diabetic peripheral neuropathy. *Journal of pharmaceutical science and community* 2016; 13 (2):97–104.
24. Tong HI. Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy. *Ann Acad Med Singapore* 1980; 9 (1):65–70.
25. Chopra K and Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73 (3):348–362.
26. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29 (11):2365–2370.
27. Brazier JE, Harper R, Jones NM, Ox Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305 (6846):160–164.
28. Mijnhout GS, Alkhalaf A, Kleefstra N and Bilo HJ. Alpha-lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *Neth J Med* 2010; 68 (4):158–162.
29. Maladkar M, Tekchandani C and Dave U. Post-Marketing Surveillance of Fixed Dose Combination of Methylcobalamin, Alpha Lipoic Acid, Folic Acid, Biotin, Benfotiamine & Vitamin B6—Nutripathy for the Management of Peripheral Neuropathy. *J Diabetes Mellitus* 2014; 4:124–132.
30. Abbas ZG and Swair AB. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East Afr Med J* 1997;74:803–808.
31. Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, Daoud Y, DeSouza C, Ovalle F, et al. Metax in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med* 2013; 126 (2):141–149.

# Метаболический дисбаланс внеклеточного матрикса межпозвонковых дисков при остеохондрозе позвоночника.

## Пути влияния на механизмы боли в спине и функционирование. Улучшение уровня физической активности на фоне курса терапии АМБЕНЕ® БИО

### Результаты исследования

Данилов Ан. Б., д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Шугурова И. М., канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

«Движение — это жизнь, а жизнь — движение!»

**Аристотель,**

*греческий философ (384–322 до н. э.)*

Остеохондроз позвоночника (*osteocondrosis*) — термин, широко применяемый в России с 1960-х годов и означающий дегенеративные изменения межпозвонкового диска и сегментарную нестабильность нижней части позвоночного столба. В литературе используются и альтернативные названия не воспалительных дистрофических процессов в позвоночнике — дорсопатия, спондилез, спондилоартроз и др., но в традиции отечественной клинической школы термин *остеохондроз* занимает лидирующие позиции [1].

Остеохондроз — сложное заболевание с высокой гетерогенностью патогенетических меха-

низмов, которое сопровождается потерей высоты диска, деградацией внеклеточного матрикса, инфильтрацией нервов и кровеносных сосудов в пульпозное ядро, инвазией воспалительных клеток и апоптозом хондроцитов (рис. 1) [2, 3]. В последние годы проводилось много исследований, посвященных изучению патофизиологических механизмов остеохондроза на молекулярном уровне, и появились новые данные о роли метаболического дисбаланса межклеточного матрикса в его патогенезе [4–8]. Это открывает новые пути для понимания терапевтических стратегий у пациентов с остеохондрозом.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ДИСБАЛАНС ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА МЕЖПОЗВОНОЧНЫХ ДИСКОВ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ\*

Состав внеклеточного матрикса (ВКМ) межпозвоночных дисков (МПД) обеспечивает необходимую микросреду для выживания клеток. Основные составляющие ВКМ МПД — протеогликан, коллаген, волокна эластина, вода и не коллагеновые белки [4], которые в совокупности выполняют функцию компенсации перенапряжения диска и предотвращение его повреждения [5]. Нарушение регуляции метаболизма компонентов ВКМ, в основном коллагена и протеогликана, является ключевым фактором патогенеза дегенерации межпозвоночных дисков и развития симптомов остеохондроза.

Значимым эндогенным фактором в процессе деструкции МПД является повышенная экспрессия семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), которые участвуют в регуляции разрушения коллагена II типа в пределах ВКМ [6]. В здоровых дисках металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы (в частности, ТИМП 1) достигают динамического равновесия, поддерживая баланс между анаболизмом (синтезом) и катаболизмом (распадом) структур ВКМ. Как правило, экспрессия ММП в нормальных тканях диска минимальна или отсутствует. Классифицировано шесть типов ММП: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины (минимальные структурные домены), ММП мембранного типа и не систематизированные ММП [7]. Коллагеназы в первую очередь разрушают коллаген, а стромелизины расщепляют крупные матричные белки.

Hiadong Xu и соавт. проанализировали корреляцию между степенью дегенеративного поражения МПД

и экспрессией ММП 1 в тканях пациентов, перенесших операцию по удалению грыжи поясничного диска, и обнаружили статистически достоверную связь между размером грыжи и уровнем ММП 1, который увеличивался соразмерно тяжести поражения диска [8].

Hiadong Xu и соавт. также изучили соотношение ММП 1 / ТИМП 1 у пациентов различного возраста. Показатели экспрессии МПП и их тканевых ингибиторов были определены у группы пациентов моложе 30 лет, у группы пациентов в возрасте от 30 до 60 лет и у пожилых пациентов, возраст которых был больше 60 лет. Результаты этого исследования достоверно подтвердили прямую связь между увеличением возраста, степенью дегенеративных изменений МПД и ростом показателей экспрессии МПП 1 / ТИМП 1 [8]. Эти данные свидетельствуют о том, что семейство матриксных металлопротеиназ и их сверхэкспрессия вносят значительный вклад в деградацию МПД, обусловленную патологическими процессами и возрастными изменениями.

## ПУТИ ВЛИЯНИЯ НА МЕХАНИЗМЫ БОЛИ В СПИНЕ — ОТ ДИСБАЛАНСА К РАВНОВЕСИЮ. РОЛЬ АМБЕНЕ® БИО

Полученные данные молекулярно-биологических исследований о ключевой роли ВКМ МПД в обеспечении необходимой микросреды для нормального функционирования диска подтверждают патогенетическую обоснованность назначения препаратов группы SYSADOA (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis) пациентам с остеохондрозом. Надо обратить внимание, что в последние годы вместо термина SYSADOA стали использовать термин DMOADs (Disease – Modifying OsteoArthritis Drugs) [9]. На наш взгляд, это более правильное название этих средств,

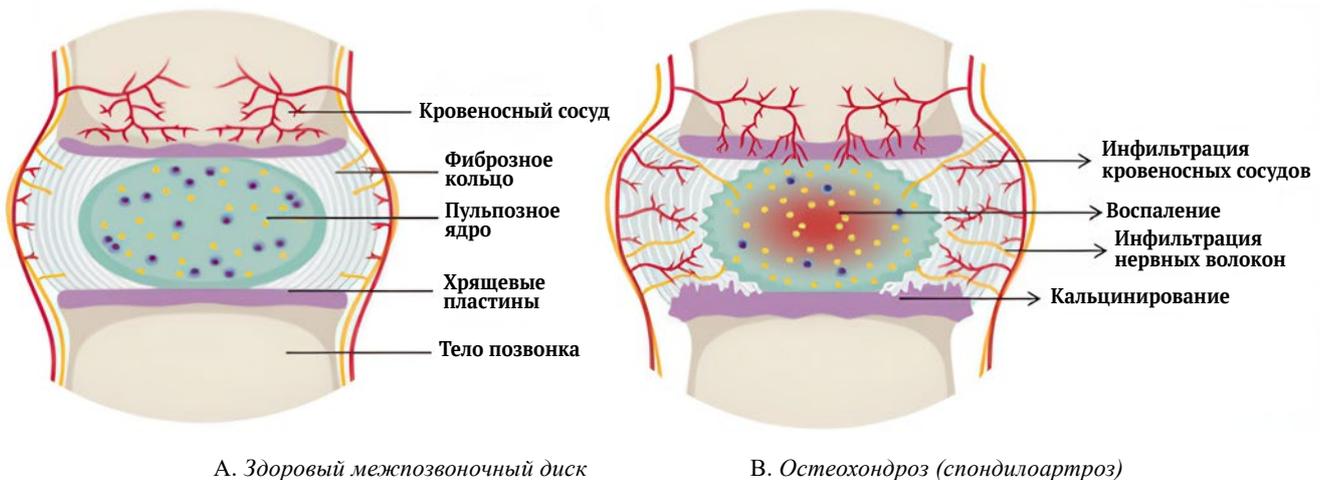


Рис. 1. Патогенетические процессы дегенерации позвоночного диска [2]

\* Сокращения: МПД — межпозвоночный диск, ВКМ — внеклеточный матрикс, ММП — матриксные металлопротеиназы, ТИМП — тканевые ингибиторы металлопротеиназ

поскольку их мультимодальное действие направлено в первую очередь на механизмы патогенеза, которые влияют на течение заболевания и прогноз, а не только на уменьшение симптомов. Мы будем использовать в этой статье термин DMOADs.

Структурно-модифицирующее действие препаратов этой группы реализуется за счет ингибирования семейства металлопротеиназ (ММП 1, 3, 16, 24), разрушающих ВКМ. Под влиянием препаратов DMOADs удаляется активный избыток «вредных» для диска металлопротеиназ и восстанавливается равновесие молекулярных процессов, поддерживающих нормальное функционирование ВКМ [10]. Необходимо также отметить, что под действием препаратов группы DMOADs инактивируется провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, что обеспечивает противовоспалительное действие [10].

Среди представителей группы DMOADs отличительными характеристиками обладает биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы (препарат АМБЕНЕ® БИО). АМБЕНЕ® БИО является комплексным препаратом, обладающим биорегуляторной активностью за счет наличия в составе низкомолекулярных хондропептидов, а также включения необходимых аминокислот, важных для синтеза ВКМ и поддержания основы волокнистого хряща межпозвоночного диска (в том числе глицина и пролина) [10]. Наличие минералов и органических ионов в составе АМБЕНЕ® БИО обеспечивает поддержание биохимических процессов, происходящих в тканях диска [10]. Выверенный состав АМБЕНЕ® БИО, высокая степень очистки и антигипералгезическая активность обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях хряща [11, 12].

На фоне применения препарата АМБЕНЕ® БИО уменьшается боль и воспаление, замедляется процесс дегенерации межпозвоночного диска, восстанавливается цитоархитектоника суставного хряща [13]. Клиническая эффективность препарата АМБЕНЕ® БИО в комплексной терапии неспецифической боли в спине и при различных патологических состояниях, которые сопровождаются процессом дегенерации позвоночных дисков, подтверждена результатами отечественных исследований [14–15].

## ВЛИЯНИЕ ИНЪЕКЦИОННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА АМБЕНЕ® БИО НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОХОНДРОЗОМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2023–24 гг. на базе 15 клинических центров в различных городах России было проведено открытое проспективное многоцентровое исследование эффективности терапии хондропротектора АМБЕНЕ® БИО у пациентов с хронической неспецифической болью в спине (остеохондрозом). В исследовании приняли участие 60 пациентов, в возрасте от 30 до 65 лет, с жалобами на хронический болевой синдром в нижней части спины (среднее значение по шкале ВАШ  $56 \pm 6,04$  мм).

Дизайн исследования предусматривал формирование одной группы, участникам которой были назначены внутримышечные инъекции препарата АМБЕНЕ® БИО в дозе 0,1 г/1 мл по 2 мл однократно через день (10 инъекций) на фоне стандартной медикаментозной терапии, которая могла включать нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты и витамины группы В, а также следующие реабилитационные мероприятия — лечебную физкультуру, дыхательную гимнастику, механотерапию и диетотерапию.

Основная первичная цель проведенного исследования — оценка снижения уровня боли на фоне комплексной терапии с препаратом АМБЕНЕ® БИО.

В качестве *первичной конечной точки* использовали средний балл интенсивности болевого синдрома по 100 мм шкале ВАШ в состоянии покоя через 3 недели после начала терапии по сравнению с исходными данными, полученными во время первого визита.

Оценка *первичной конечной точки* при анализе результатов исследования выявила следующие показатели — 93 % пациентов почувствовали выраженное снижение интенсивности боли (ВАШ  $20,83 \pm 13,81$ ), из них у 5 % боль купировалась полностью. Статистический анализ данных подтверждает, что средний балл интенсивности болевого синдрома

**Таблица 1. Характеристика распределения пациентов по наличию признаков гиподинамии по шкале IPAQ**

Признак		Визит			
		1	2	3	4
Норма		33 (55 %)	51 (85 %)	60 (100 %)	60 (100 %)
Гиподинамия		27 (45 %)	9 (15 %)	—	—
Тест МакНемара, $\chi^2$ , (p)	Визит 1 — Визит 2	13,14 (0,0003)			
	Визит 2 — Визит 3	7,11 (0,008)			
	Визит 1 — Визит 3/4	25,04 (<0,0001)			

по 100 мм шкале в состоянии покоя через 3 недели после начала терапии с включением препарата АМБЕНЕ® БИО демонстрирует значимое клинически достоверное снижение ( $p < 0,0001$ ). Через 3 и 6 месяцев от начала лечения улучшение наблюдалось у 100 % пациентов, а уменьшение значений показателя ВАШ составляло 87 % и 95 % соответственно, относительно значений от начала терапии.

В качестве одной из вторичных точек использовалась оценка уровня физической активности по шкале IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity) после 10 инъекций.

Шкала IPAQ — короткий международный опросник, использование которого позволяет составить объективную картину истинной физической активности пациента. Он содержит 7 вопросов, ответы на которые оцениваются в баллах.

Шкала IPAQ (ответы на вопросы оцениваются в баллах от 1 до 7)

1. Сколько раз в неделю Вы занимались интенсивной физической нагрузкой (число дней — количество баллов)?

2. Сколько обычно длится Ваша интенсивная физическая нагрузка (от 10 мин до часа и более — больше баллов набирается при более длительных занятиях)?

3. Сколько раз в неделю Вы занимаетесь неинтенсивной физической нагрузкой (число дней — количество баллов)?

4. Какова обычная продолжительность Вашей неинтенсивной физической нагрузки в течение дня (чем больше длительность, тем больше баллов)?

5. Сколько дней в неделю Вы ходите пешком (число дней — количество баллов)?

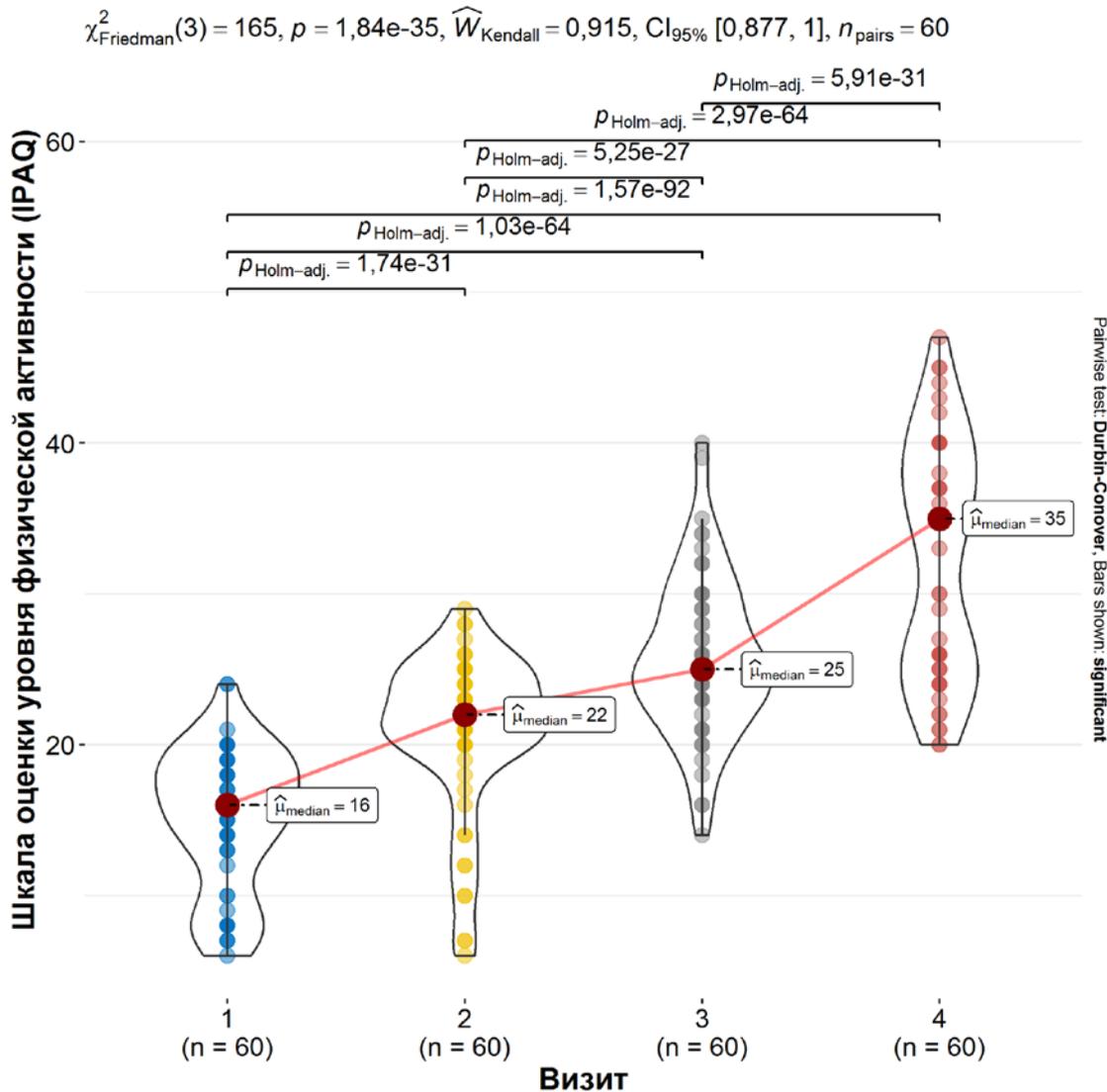


Рис. 2. Изменения оценки уровня физической активности по шкале IPAQ по визитам Q25 — первая квартиль 25 % процентиль, Q75 — третья квартиль 75 % процентиль, SD (Standart deviation) — стандартное отклонение, CV (Coefficient of variation) — коэффициент вариации, SE (Standart error) — стандартная ошибка

**Таблица 2. Описательная статистика уровня физической активности по шкале IPAQ**

Визит	N	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Q25	Q75	SD	CV	SE
1	60	15,1	16	6	24	12,75	19	4,67	30,94	0,6
2	60	20,78	22	6	29	20	25	5,3	25,51	0,68
3	60	25,8	25	14	40	23	29,25	5,27	20,41	0,68
4	60	32,25	35	20	47	25,75	40	7,7	23,87	0,99

6. Какова обычная продолжительность Ваших пеших прогулок в течение дня (чем больше длительность, тем больше баллов)?

7. Сколько обычно часов Вы проводите в сидячем положении (чем больше часов, тем меньше баллов)?

На основе подсчета суммы баллов определяется наличие признаков гиподинамии у пациента. У пациентов в возрасте от 18 до 39 лет гиподинамия фигурирует в клинической картине заболевания при сумме баллов менее 21; в возрасте 40–65 лет — менее 14; у пациентов старше 65 лет — менее 7 баллов.

Характеристика распределения пациентов по наличию признаков гиподинамии отражена в табл. 1. Во время первого визита объективная картина гиподинамии была определена у 45 % пациентов, ко второму визиту число малоподвижных пациентов снизилось до 15 %, а к третьему визиту отсутствовало полностью. На фоне терапии с включением препарата АМБЕНЕ® БИО происходит полноценное восстановление нормальной физической активности у всех пациентов. Это является наиважнейшим критерием эффективности терапии, наряду с обезболиванием. Динамика уменьшения гиподинамии у пациентов от визита к визиту и показатели статистической достоверности приведены в табл. 1.

На рис. 2 наглядно продемонстрирована положительная динамика уровня физической активности пациентов, включенных в исследование. Устойчивый рост показателей свидетельствует об эффективности лечения. На рис. 2 приведены значения непараметрического теста Фридмана и *p*-value (значение вероят-

ности) парного теста Дарбина — Коновера с поправкой Холма — Бонферрони. Эти методы описательной статистики анализа данных уровня физической активности подтверждают достоверность полученных результатов. Данные, использованные для построения диаграммы, приведены в табл. 2 и табл. 3.

Динамика изменений показателя уровня физической активности между визитами статистически достоверна (табл. 3) и имеет положительно выраженные тенденции.

На рис. 3 представлена диаграмма изменения оценки уровня физической активности по шкале IPAQ через 3 недели после начала приема АМБЕНЕ® БИО по сравнению с исходными данными (Визит 1) (приведены значения парного непараметрического теста Уилкоксона и *p*-value). Так как в качестве основного инструмента измерения физической активности использовались баллы, получаемые по итогам опроса, то визуализация ответов на вопросы позволяет сделать вывод о том, что пациенты стали чаще и дольше заниматься интенсивной физической нагрузкой, больше гулять и ходить пешком (неинтенсивная нагрузка), меньше времени вынужденно проводить в сидячем положении. Боль ушла и можно вернуться к привычному образу жизни. А это — главная цель любого лечения.

## ВЫВОДЫ

На основании приведенных данных исследования, на фоне терапии инъекционным хондропротектором АМБЕНЕ® БИО, наблюдается клинически и статистически достоверное и выраженное повышение уровня

**Таблица 3. Динамика изменения показателя уровня физической активности между визитами\***

Визиты	Среднее изменение в баллах (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов (%)		
			С улучшением*	Без изменений	С ухудшением
1–2	5,68 (3,72)	44 %	20 (33 %/74 %)	38 (63 %)	2 (1 %)
2–3	5,02 (5,43)	35 %	9 (15 %/100 %)	51 (85 %)	—
1–3	10,7 (4,45)	85 %	27 (45 %/100 %)	33 (55 %)	—
3–4	6,45 (5,57)	26 %	—	60 (100 %)	—
2–4	11,47 (9,7)	77 %	9 (15 %/100 %)	51 (85 %)	—
1–4	17,15 (7,49)	136 %	27 (45 %/100 %)	33 (55 %)	—

\* Так как на Визите 1 гиподинамия наблюдалась у 45 % пациентов, то процент улучшений дан относительно всего количества пациентов (60) и относительно количества пациентов с нарушениями.

ИНЪЕКЦИОННЫЙ ХОНДРОПРОТЕКТОР

# АМБЕНЕ® БИО

## БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



### КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ<sup>1</sup>

### ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ<sup>2</sup>



#### СКОРАЯ ПОМОЩЬ

#### КОКСАРТРОЗ. ГОНАРТРОЗ. СПОНДИЛОАРТРОЗ

В режиме адьювантивного ко-анальгетика блокирует боль, снижает воспаление, позволяя снизить дозу НПВС и быстро восстановить функциональную мобильность суставов

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ® БИО; ЛП-006679, дата регистрационного удостоверения от 27.08.2024. Для способа применения: 1-ый способ – в/м по 2 мл через день – курс 10 инъекций; 2-ой способ – в/м по 1 мл каждый день – курс 20 инъекций. 2. Данилов А.Б., Лила А.М., Феклистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021; 7: 74–78.



#### ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

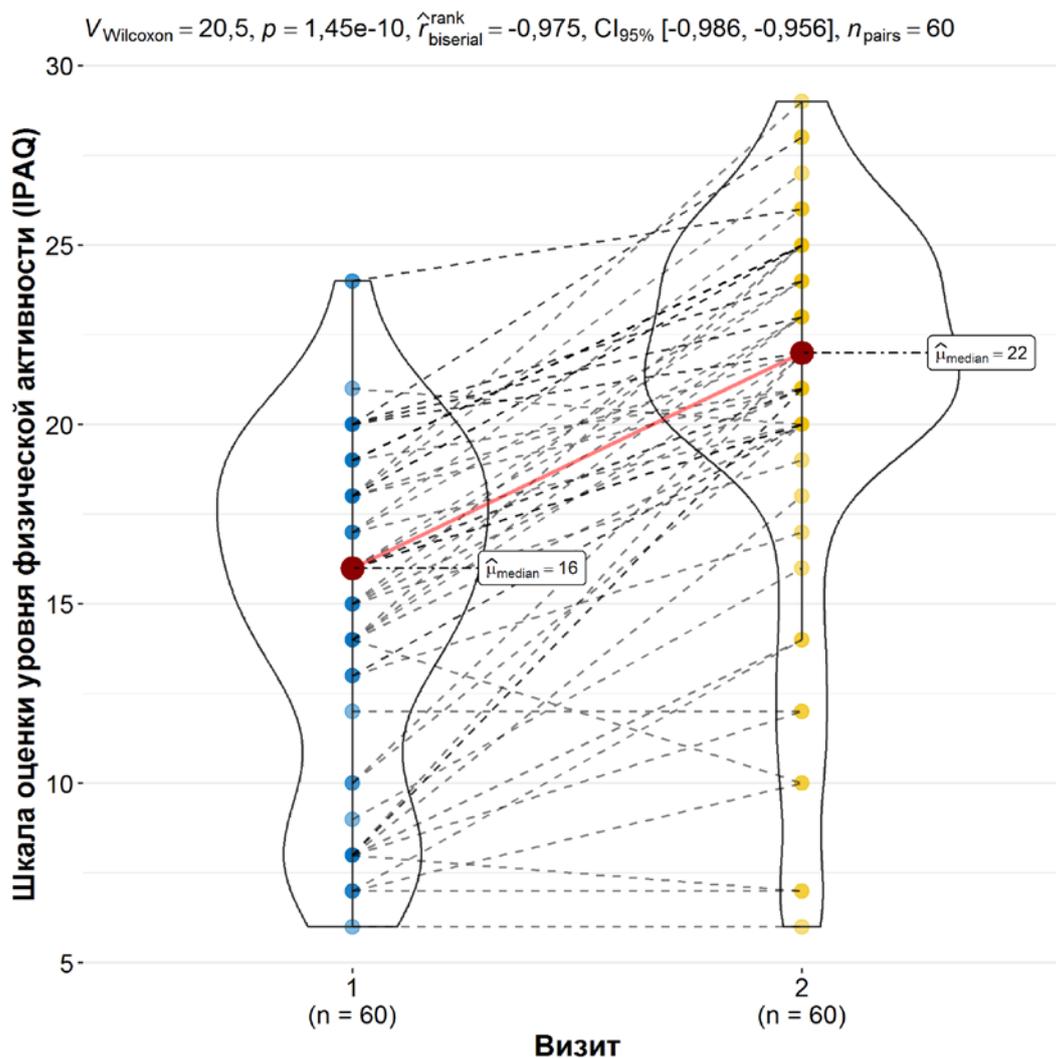
#### ОСТЕОХОНДРОЗ. ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННОГО, ТАЗобеДРЕННОГО СУСТАВОВ И МЕЛКИХ СУСТАВОВ КИСТИ

10 инъекций АМБЕНЕ® БИО позволяют эффективно сохранить мобильность суставов и продлить период ремиссии остеоартрита на 6 месяцев

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО «ПРОМОМЕД ДМ»  
129090, Москва, проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106  
8-495-640-25-28 [www.promo-med.ru](http://www.promo-med.ru)



**Рис. 3.** Изменение оценки уровня физической активности по шкале IPAQ через 3 недели после начала приема АМБЕНЕ® БИО по сравнению с исходными данными

физической активности по сравнению с исходными данными ( $p < 0,0001$ ). 74 % пациентов, имевших гиподинамию в начале лечения, отметили улучшение уровня своей активности в 1,38 раза от исходного значения. Через 3 и 6 месяцев наблюдения у 100 % пациентов признаки гиподинамии отсутствовали.

Полноценное восстановление нормального уровня физической активности у всех участников исследования, является достоверным подтверждением клинической эффективности инъекционного хондропротектора АМБЕНЕ® БИО у пациентов с неспецифической болью в спине. Движение — это жизнь. И АМБЕНЕ® БИО возвращает к жизни.

#### Литература

1. Эрдес Ш. Ф., Фоломеева О. М. Остеохондроз — особенности отечественной интерпретации болезни: [арх. 17 сентября 2021] // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 4. — С. 87–93.
2. Samanta A, Lufkin T, Kraus P. Intervertebral disc degeneration-Current therapeutic options and challenges. *Front Public Health.* 2023 Jul 6;11:1156749.
3. Болевые синдромы в неврологической практике / Под редакцией В. Л. Голубева. — Москва: МЕДпресс-информ, 2010. — 336 с.

4. Liang H., Luo R., Li G., Zhang W., Song Y., Yang C. The Proteolysis of ECM in Intervertebral disc degeneration. *Int. J. Mol. Sci.*, 23 (3) (2022).
5. Wang W. J., Yu X. H., Wang C., Yang W., He W. S., Zhang S. J., Yan Y. G., Zhang J. MMPs and ADAMTSs in intervertebral disc degeneration *Clin. Chim. Acta; Int. J. Clin. Chem.*, 448 (2015), pp. 238–246.
6. Zou X., Zhang X., Han S., Wei L., Zheng Z., Wang Y., Xin J., Zhang S. Pathogenesis and therapeutic implications of matrix metalloproteinases in intervertebral disc degeneration: a comprehensive review. *Biochimie* (2023)
7. Vacek T. P., Rehman S., Neamtu D., Yu S., Givimani S., Tyagi S. C. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms *Vasc. Health risk Manag.*, 11 (2015), pp. 173–183.
8. Xu H., Mei Q., He J., Liu G., Zhao J., Xu B. Correlation of matrix metalloproteinases-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 with patient age and grade of lumbar disk herniation. *Cell Biochem. Biophys.*, 69 (3) (2014), pp. 439–444.
9. Rodriguez-Merchan EC. The Current Role of Disease-modifying Osteoarthritis Drugs. *Arch Bone Jt Surg.* 2023;11 (1):11–22.
10. Заболевания межпозвоночных дисков / Юрген Кремер; пер. с англ.; под общ. ред. проф. В. А. Широкова. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 472 с. ил.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Амбене Био
12. Нормативная документация: Фармакопейная статья на субстанцию-жидкость «Биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы»
13. Денисов Л. Н. с соавт. «Остеоартрит — аспекты фармакотерапии», *Современная ревматология* № 2, 2018.
14. Кузнецова Е. Б., Кузнецов Н. С. Хондропротекторы в комплексной терапии неспецифической боли в спине: оценка эффективности. *Consilium Medicum.* 2023;25 (11).
15. Феклистов А. Ю., Воробьева Л. Д., Алексеева О. Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6 (3):126–132.

# Эффективность и безопасность препарата Диацереин (Диацереин-СЗ, Северная звезда) у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Сотникова Т. И.<sup>1,2</sup>, Зорина Н. А.<sup>2</sup>, Ильина Ю. В.<sup>1,2</sup>, Лощиц Н. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

<sup>2</sup> ГКБ им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы

**Цель исследования:** оценить эффективность, переносимость и безопасность препарата диацереин (Диацереин-СЗ, Северная Звезда) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов при непрерывном приеме в течение 4 месяцев.

**Материалы и методы.** В исследование включены 40 больных с достоверным (по критериям Американской ревматологической ассоциации (АРА)) ОА коленных суставов 2–3-й стадии по Kellgren — Lawrence. Средний возраст больных составил  $59,32 \pm 12,43$  года. Пациенты получали Диацереин-СЗ первые 4 недели по 50 мг (1 капсула), затем 100 мг/день (2 капсулы). Оценка эффективности лечения проводилась по индексу WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность), вопроснику по здоровью EQ-5D; оценке эффективности терапии пациентом и врачом, динамике показателей ультразвукового исследования (УЗИ) суставов и общей оценке переносимости препарата.

**Результаты.** Уменьшение интенсивности боли и скованности по WOMAC отмечалось уже к концу первого месяца приема полной дозы препарата и сохранялось весь период наблюдения (исходные данные:  $256,8 \pm 74,1$  и  $93,1 \pm 41,1$ , визит через 4 месяца:  $138,1 \pm 77,4^{**}$  и  $56,1 \pm 32,6^*$  ( $p < 0,001$ ), соответственно). Достоверное улучшение функционального состояния суставов было достигнуто в конце лечебного периода ( $745,2 \pm 245,1$  и  $550,5 \pm 267,4^*$ ,  $p < 0,005$ ). Уменьшение суммарного индекса WOMAC было зафиксировано, начиная с третьего визита ( $1095 \pm 360,3$  и  $744,7 \pm 377,4^*$ ,  $p < 0,005$ ).

Оценка общего состояния здоровья и качества жизни по опроснику EQ-5 статистически достоверно улучшалась, начиная с третьего визита. Показатели эффективности терапии, оцениваемые пациентом и врачом, были очень близки по значениям и демонстрировали существенную положительную динамику. Улучшение и значительное улучшение по оценке пациента и врача наступало после месяца приема полной дозы препарата, максимальный эффект мы наблюдали через 3 месяца приема диацереина, количество пациентов с улучшением и значительным улучшением достигало по оценке пациента / врача соответственно 95 % и 92,5 %. Постепенное уменьшение показателей воспалительного процесса по данным УЗИ (толщины синовиальной

\* Достоверное улучшение показателя по сравнению с исходными данными.

оболочки и объема синовиальной жидкости) наблюдалось в течение исследования. Согласно шкалы оценки общего состояния здоровья, этот показатель достоверно увеличился к концу исследования с  $41,6 \pm 18,9$  до  $58,1 \pm 18,1^*$  ( $p < 0,002$ ).

Оценка переносимости лечения, проводимая пациентом и врачом, практически не отличалась: отличную переносимость препарата отметили 32 % больных, хорошую — 42 % и удовлетворительную — 6 %. В исследовании зарегистрировано 2 нежелательных явления (НЯ): диспепсия и послабление стула, которые возникли на фоне приема 100 мг препарата и уменьшились через несколько дней приема, что не потребовало отмены препарата.

**Ключевые слова:** остеоартрит, диацереин, клиническая эффективность, переносимость, нежелательные явления.

Остеоартрит коленного сустава (КОА) — процесс, проявляющийся нарушением функции и болью, в основе которого лежит макроскопическое и микроскопическое повреждение хряща, нарушение ремоделирования кости и синовиальное воспаление [1]. Факторами, влияющими на развитие КОА, являются ожирение, возраст, наследственность, травматизация коленного сустава [2].

Предполагается, что терапия ОА служит целям уменьшения боли, улучшения качества жизни и редуцирования деструкции хряща, а кроме того, задачей консервативного лечения является снижение необходимости эндопротезирования коленных суставов [3, 4]. Оптимизация ведения таких пациентов с использованием доказанных методов нефармакологических способов влияния на течение ОА и безопасных и эффективных препаратов позволяет добиться этой цели.

Диацереин — препарат с хорошо изученным действием, с подтвержденными во множестве исследований клиническими результатами и удовлетворительным профилем безопасности, является одним из препаратов выбора для достижения терапевтического эффекта [5]. Диацереин — производное антрахинона, с основным метаболитом реином, обладающий как симптом-, так и структурно-модифицирующим действием. Главным механизмом действия диацереина является блокирование интерлейкина  $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ) и нисходящих сигнальных путей, которые, согласно исследованиям на животных моделях, играют ключевую роль в патогенезе ОА [6]. С изменением уровня ИЛ-1 тесно связано снижение уровня металлопротеиназ (ММП) в хряще человека при ОА [6, 7]. ММП приводит к деградации внеклеточного матрикса, изменяя анатомию и физиологическую функцию сустава [8]. Диацереин на премембранном уровне уменьшает количество ИЛ-1-рецепторов на поверхности хондроцитов, приводя к снижению чувствительности клеток к действию цитокина. Он действует и внутриклеточно, блокируя активацию и транслокацию ядерного фактора NF- $\kappa$ B, снижая, таким образом, экспрессию NF- $\kappa$ B-зависимых генов, ответственных

за продукцию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ )), оксида азота и ММП. С другой стороны, реин стимулирует синтез простагландинов, гликозаминогликана и гиалуроновой кислоты [9]. In vivo на моделях ОА у животных диацереин эффективно уменьшал синовиальное воспаление и повреждение хряща [10, 11]. Диацереин обладает уникальными фармакологическими и биологическими свойствами, включая противовоспалительные, антикатаболические и проанаболические свойства в отношении как хрящевой ткани, так и синовиальной оболочки, а также защищая субхондральную кость [12].

В метаанализе 19 опубликованных и неопубликованных исследований, включающих в общей сложности более 2600 пациентов с ОА, продемонстрировано значимое превосходство диацереина по сравнению с плацебо в отношении улучшения симптомов ОА (уменьшение боли и улучшение функции сустава), а также сопоставимую эффективность диацереина и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [13]. Диацереин, в отличие от НПВП, обладал выраженным последствием после окончания курса лечения и не вызывал серьезных побочных эффектов. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали, что препарат по основным показателям достоверно превосходил плацебо в период активного лечения. Диацереин статистически значимо снижал выраженность основных симптомов ОА и обладал практически одинаковой эффективностью с НПВП. Было установлено, что препарат обладает выраженным последствием и не вызывает серьезных НЯ. Потенциальным преимуществом использования диацереина в лечении ОА является то, что диацереин не вызывает повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистых событий. ОА характеризуется длительной повторяющейся болью и необратимостью и требует длительного противовоспалительного лечения [14]. Диацереин способен, ингибируя ИЛ-1, снижать повреждение структур сустава, тем самым способствуя уменьшению боли [15].

В 2020 г. были представлены результаты клинического исследования III фазы (NCT02688400), в котором авторы изучали сравнительную эффективность и безопасность применения в течение 6 мес. диацереина (50 мг 1 р/сут в течение 1 мес. и 2 р/сут далее (n = 187)) по сравнению с целекоксибом (200 мг 1 р/сут (n = 193)) у пациентов с КОА средней и тяжелой степени, согласно которым диацереин не уступал целекоксибу в уменьшении боли, скованности или функциональных ограничений [16].

Симптом-модифицирующий эффект диацереина был получен в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [17], в котором принимали участие 168 больных с II–III стадией КОА и выраженностью боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) > 40 мм. Больные получали препарат в течение 3 мес., и еще 3 мес. составил период наблюдения. К 2-му месяцу терапии был получен выраженный обезболивающий эффект, сохранявшийся и после окончания терапии. К концу курса лечения у пациентов, принимавших диацереин, отмечалось снижение боли на 21,6 мм, а у получавших плацебо — только на 9,4 мм, а через 6 мес. — на 22,5 и 9,3 мм, соответственно. Среди НЯ чаще встречались диарея, гастралгии, которые в большинстве случаев прекращались по мере продолжения лечения, не имели клинического значения и не требовали отмены препарата. У небольшого числа пациентов было отмечено изменение окраски мочи. Изменений лабораторных показателей, отражающих состояние функции почек и печени, зарегистрировано не было [17].

Кроме симптом- и структурно-модифицирующего действия, в многочисленных международных и отечественных исследованиях были исследованы и другие фармакологические эффекты диацереина [18]. Оказалось, что препарат способен благоприятно влиять на показатели углеводного обмена у пациентов с метаболическими нарушениями, которые часто встречаются в этой когорте больных (метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа) и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Для оценки эффективности лечения возможно применение ультразвукового исследования (УЗИ) суставов. Согласно исследованиям, проведенным Sakellariou G. и соавт. [19], динамика параметров, полученных при УЗИ суставов у пациентов с ОА, позволяла прицельно оценить состояние синовиальной оболочки, объем синовиальной жидкости, признаки воспаления. Для ультразвуковой визуализации синовиита в коленных суставах применяли такие признаки, как увеличение размеров супрапателлярной сумки, утолщение синовиальной оболочки более 2 мм (в норме не визуализируется), наличие жидкости над надмыщелками бедренной кости [20–22].

Пациенты и методы. Исследовались пациенты с установленным диагнозом «остеоартрит коленных суставов с билатеральным или односторонним поражением», обратившиеся к ортопеду в связи с болями в коленных суставах или поступавшие в стационар для лечения в ГКБ им. С.П. Боткина по поводу каких-либо коморбидных состояний. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Характеристика пациентов**

Показатель	Значение
Пол	
мужчины	11 (27,5 %)
женщины	29 (72,5 %)
Всего	40
Возраст	59,32 ± 12,43
Сопутствующие заболевания n	
— ИБС	8 (20 %)
— Гипертоническая болезнь	28 (70 %)
— Сахарный диабет II типа	14 (35 %)
— ХОБЛ	3 (7,5 %)
— Узловой зоб	2 (5 %)
— Язвенная болезнь	3 (7,5 %)
— Ожирение	32 (80 %)
НПВП	
— диклофенак	12 (30,3 %)
— эторикоксиб	5 (12,5 %)
— нимесулид	11 (27,5 %)
— ибупрофен	8 (20 %)
Индекс массы тела	33,21 ± 12,23
Рентгенологическая стадия ОА	
II	22 (55 %)
III	18 (45 %)
Толщина гиалинового хряща, по данным УЗИ	1,9 мм ± 0,2

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ОА — остеоартрит; УЗИ — ультразвуковое исследование.

Оценивались стандартные показатели, характеризующие течение ОА: индекс WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность); выраженность болевого синдрома при ходьбе по ВАШ, оцененная пациентом, состояние здоровья по EQ-5D и оценка пациентом общего состояния здоровья (ОСЗ), суточная потребность в приеме НПВП. Как пациенту, так и врачу предлагалось оценить эффективность лечения как значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта, ухудшение, затрудняюсь ответить.

Всем пациентам проводилось УЗИ коленных суставов, которое осуществлялось на ультразвукографе «Vivid-E90» (Japan), с использованием линейных датчиков с частотой 7,5–10 МГц. Измерялось количество синовиальной жидкости в супрапателлярном завороте в мм; оценивалась толщина синовиальной обо-

**Таблица 2. Динамика показателей боли при ходьбе и индекса WOMAC и показателей, оцениваемых при ультразвуковом исследовании**

Показатели Индекс WOMAC	Исходные данные (визит1)	2 мес визит2	3 мес визит3	4мес визит4	P
Боль	256,8 ± 74,1	157,9 ± 88,7	139,4 ± 82,3*	138,1 ± 77,4*	≤0,001
Скованность)	93,1 ± 41,1	71,1 ± 39,1	58,1 ± 33,1*	56,1 ± 32,6*	≤0,001
ФН	745,2 ± 245,1	590,2 ± 276,1	569,6 ± 278,9	550,5 ± 267,4*	≤0,001
Суммарный	1095 ± 360,3	819,2 ± 403,9	767,1 ± 394,3	744,7 ± 377,4*	≤0,001
Боль при ходьбе (мм)	62,1 ± 9,9	39,6 ± 15,9	35,4 ± 14,2	31,7 ± 14,5*	≤0,05
Толщина синовиальной оболочки (мм)	4,1 ± 1,1	3,8 ± 1,2	3,1 ± 0,9	3,1 ± 1,0	
Увеличение объема синовиальной жидкости в целевом суставе (мл)	6,2 ± 1,7	4,4 ± 1,5	4,1 ± 1,4	3,8 ± 1,4*	≤0,05
Потребность в применении НПВП	90 %	45 %	42,5 %	36 %	
ОСЗ (мм)	41,6 ± 18,9	47,8 ± 17,7	55,2 ± 16,6	58,1 ± 18,1* p = 0,002	≤0,001
EQ-5	0,39 ± 0,19	0,41 ± 0,29	0,50 ± 0,24	0,61 ± 0,19*	≤0,005

ФН — функциональная недостаточность НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ОСЗ — общее состояние здоровья; EQ-5 — вопросник, отражающий общее состояние здоровья и качества жизни; \* — достоверное улучшение показателя по сравнению с исходными данными.

лочки при поперечном супрапателлярном сканировании в мм; высота суставного хряща в поперечном сечении по задней поверхности в мм. Оценивалось состояние мягких тканей, структура и целостность мышц бедра, гомогенность хрящевых поверхностей большеберцовой и бедренной костей, наличие и выраженность краевого остеофитоза. Выявление и измерение кист Бейкера проводили как в продольных, так и в поперечных проекциях по задней поверхности коленного сустава. Состояние пациентов оценивалось на исходном визите, через месяц после начала получения полной дозы препарата (100 мг), через 3 месяца и 4 месяца.

На фоне терапии улучшение по мнению пациента / врача наступало уже к первому визиту оценки лечения. Значительное улучшение и улучшение отмече-

но у 90 / 87,5 % обследованных по оценке пациента / врача. Не отметили улучшения после 2 месяцев лечения — 10 / 12,5 %, соответственно. Ухудшения не наблюдалось. Через 4 месяца увеличилось количество пациентов с выраженным улучшением по сравнению с визитом первой оценки (52,5 % против 2,5 %) по версии пациента. Суммарное количество больных со значительным улучшением и улучшением на визите 3 месяца достигло 95 %. Отсутствия эффекта отметили к концу исследования 3 (7,5 %) пациента, по оценке врача этот показатель достигал 5 (12,5 %) пациентов. Ухудшения не отмечено. Оценка эффективности врачом почти совпадала с оценкой пациента. Таким образом, эффективность лечения Диацереином-СЗ была достаточно высокой.

Выраженность боли при ходьбе постепенно уменьшалась в течение всего периода исследования и достоверно снизилась к четвертому месяцу наблюдения с 62,1 ± 9,9 до 31,7 ± 14,5\* (p < 0,05). В то время как показатель общего состояния здоровья (ОСЗ) по оценке пациента увеличился с 41,6 ± 18,9 до 58,1 ± 18,1\* (p < 0,05).

Показатели индекса WOMAC отражали положительную динамику состояния пациентов. Уменьшение интенсивности боли отмечалось уже к концу первого месяца приема полной дозы препарата и сохранялось весь период наблюдения (исходные данные: 256,8 ± 74,1, визит 4 месяца: 138,1 ± 77,4\* и p < 0,001, соответственно). Выраженность скованности в динамике составляла в мм — 93,1 ± 41,1 и 56,1 ± 32,6\* p < 0,001. Достоверное улучшение функционального состояния суставов было достигнуто

**Таблица 3. Оценка эффективности лечения**

Оценка пациента n (%) / Оценка врача n (%)	2 мес Визит 2	3 мес Визит 3	4 мес Визит 4
Значительное улучшение	1 (2,5 %) / 3 (7,5 %)	22 (55 %) / 20 (50 %)	21 (52,5 %) / 19 (47,5 %)
Улучшение	35 (87,5 %) / 32 (80 %)	16 (40 %) / 17 (42,5 %)	16 (40 %) / 16 (40 %)
Без эффекта	4 (10 %) / 5 (12,5 %)	2 (5 %) / 3 (7,5 %)	3 (7,5 %) / 5 (12,5 %)
Ухудшение	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Затрудняюсь ответить	0 / 0	0 / 0	0 / 0

в конце лечебного периода ( $745,2 \pm 245,1$  и  $550,5 \pm 267,4^*$ ,  $p < 0,005$ ). Уменьшение суммарного индекса WOMAC было зафиксировано начиная с третьего визита ( $1095 \pm 360,3$  и  $744,7 \pm 377,4^*$   $p < 0,005$ ).

Вопросник, отражающий общее состояние здоровья и качества жизни (EQ-5D), позволил оценить улучшение состояния пациентов уже на 2 визите, однако достоверная динамика наблюдалась с третьего визита. Согласно данным шкалы оценки общего состояния здоровья, этот показатель достоверно увеличился к концу исследования с  $41,6 \pm 18,9$  до  $58,1 \pm 18,1^*$  ( $p < 0,002$ ). Потребность в применении НПВП снизилась с 90,0 % до 36,0 % к концу наблюдения.

В течение исследования отмечено постепенное улучшение показателей воспалительного процесса по данным УЗИ (толщины синовиальной оболочки и объема синовиальной жидкости): толщина синовиальной оболочки снизилась с  $4,1 \pm 1,1$  мм до  $3,1 \pm 1,0$ , избыток синовиальной жидкости уменьшился достоверно с  $6,2 \pm 1,7$  мм до  $3,8 \pm 1,4^*$  ( $p \leq 0,05$ ) после 4 месяцев лечения.

Оценка переносимости лечения, проводимая пациентом и врачом, практически не отличалась: отличную переносимость препарата отметили 32 % больных, хорошую — 42 % и удовлетворительную — 6 %. В исследовании зарегистрированы следующие НЯ: 1 пациент отметил явления диспепсии и 1 — послабление стула, которые возникли на фоне приема 100 мг препарата и уменьшились через несколько дней приема, что не потребовало отмены препарата.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Диацереин — препарат, широко применяемый для лечения пациентов с ОА. Результаты нашего исследования согласуются с данными других исследований, где продемонстрированы высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата. Так, в метаанализе Cochrane, проведенном T.S. Fidelix и соавт., опубликованном в 2014 г. и представляющим собой суммарную оценку результатов 10 РКИ ( $n = 2210$ ), в которых изучали лечебное действие и безопасность диацереина, показано, что применение этого препарата сопровождалось статистически более значимым, хотя и относительно небольшим, снижением интенсивности боли — в среднем на 8,65 мм (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,68–15,62 по ВАШ 100 мм). Суммарно применение диацереина обеспечивало снижение боли примерно на 10 % по сравнению с исходным уровнем [23].

Похожие данные получены в метаанализе [24], в котором были изучены 8 исследований с участием 1277 пациентов. Все исследования были рандомизированными контролируемые испытаниями

КОА. Анализ в подгруппах показал, что по сравнению с группой плацебо лечение диацереином привело к улучшению среднего снижения балла по ВАШ на  $-0,44$  % (95 % ДИ от  $-0,79$  до  $0,09$ ), а также по шкале WOMAC улучшение на  $-0,44$  % (95 % ДИ от  $-0,72$  до  $-0,12$ ). Последующий анализ после прекращения приема показал, что лечение диацереином имело значительный остаточный эффект (95 % ДИ от  $-0,81$  до  $-0,24$ ). Для статистического анализа были извлечены данные о побочных эффектах лекарственных средств, описанных во включенных статьях. Наблюдался повышенный риск развития диареи при приеме диацереина (отношение рисков (ОР) = 1,95 [1,03–2,47]) и отмены терапии (ОР = 0,93 [0,75–1,15]). В нашем исследовании не было случаев отмены препарата.

При сравнении диацереина с другими симптоматическими медленно действующими препаратами против ОА (SYSADOA), в частности с хондроитинсульфатом (ХС), Лиля А.М. и соавт. [25] наблюдали более быстрый (через 2–4 нед.) клинический эффект в отношении симптомов ОА, что скорее связано с особенностями механизма действия диацереина. На фоне терапии отмечено достоверное снижение показателей боли и улучшение качества жизни больных. Мы также отметили наибольшую динамику индекса WOMAC после месяца приема Диацереина-СЗ в дозе 100 мг. Данное преимущество препарата было продемонстрировано во многих работах, в том числе в двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании, проведенном Pelletier J-P. и соавт. [26]. Диацереин позволяет минимизировать НЯ у таких пациентов за счет уменьшения дозы, а в дальнейшем и полной отмены НПВП, что подтверждает и наше исследование. Потребность в приеме НПВП снизилась у наших больных с 90 до 36 %. Положительную динамику на фоне приема Диацереина-СЗ подтверждало и УЗИ суставов. Так, было отмечено снижение объема синовиальной жидкости, уменьшение толщины синовиальной оболочки, что не противоречило результатам опубликованных исследований [27].

При приеме диацереина в ряде случаев могут возникать разные неблагоприятные реакции, относительно часто развивается диарея. По данным метаанализов, у 39 % больных при лечении может наблюдаться как минимум один эпизод диареи или жидкого стула по сравнению с 12 % при использовании плацебо [28]. E.M. Bartels и соавт. [29] показали, что риск развития диареи на фоне терапии диацереином по сравнению с плацебо составляет 3,51 (95 % ДИ 2,55–4,83). Как правило, диарея носит легкий или умеренный характер, развивается в первые 2 недели лечения и в большинстве случаев

самостоятельно проходит при продолжении лечения. По данным масштабного российского исследования по оценке переносимости диациреина в реальной клинической практике РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе), в котором участвовали 3479 больных, основные НЯ были связаны с желудочно-кишечным трактом. Зафиксировано учащение стула: исходно отмечалось  $5,91 \pm 1,9$  эпизода дефекации в неделю, через 30 дней приема препарата —  $7,3 \pm 2,8$  эпизода в неделю [30]. Результаты нашего наблюдения в рамках исследования продемонстрировали достаточно высокий уровень безопасности при лечении Диациреином-СЗ. Хорошую и отличную переносимость отмечали 74 % пациентов. В Резолюции консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению ОА 2022 года [31] диациреин, наряду с другими симптоматическими средствами длительного действия, занимает место препарата с безусловной эффективностью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

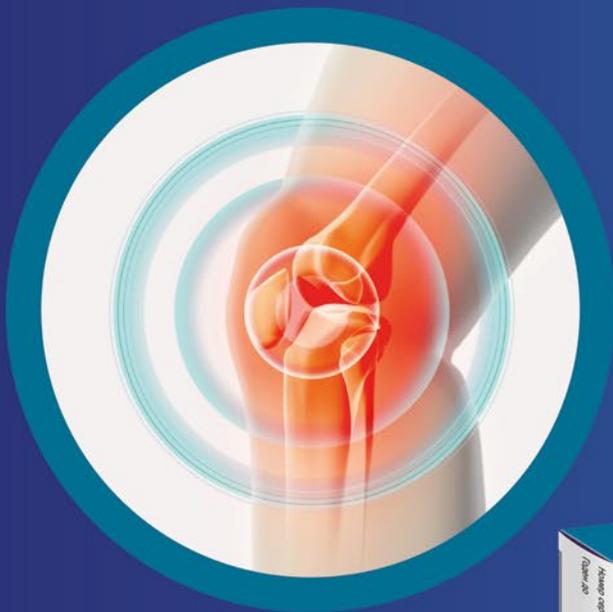
Результаты изучения эффективности и безопасности препарата Диациреин-СЗ у больных с КОА показали хороший лечебный эффект и удовлетворительную переносимость препарата, что согласуется с данными отечественных и международных исследований.

## Литература

- Henrotin Y, Bannuru R, Malaise M, Ea HK, Confavreux C, Bentine J, Urbini-Choffray D, Conrozier T, Brasseur JP, Thomas P, Hick AC, Marinello A, Giordan N and Richette P. Hyaluronan derivative HY-MOVIS (R) increases cartilage volume and type II collagen turnover in osteoarthritic knee: data from MOKHA study. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20: 293
- Wang H and Ma B. Healthcare and scientific treatment of knee osteoarthritis. *J Healthc Eng* 2022; 2022: 5919686
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM and Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363–388.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwok K, Lohmander LS and Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part 1: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 137–162.
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, Hochberg MC, Kanis JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Rizzoli R, Silverman S and Reginster JY. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 253–263
- Panova E, Jones G. Benefit-risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Drug Saf*. 2015; 38:245–52.
- Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999; 7:272–80
- Chow YY, Chin KY. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*.;2020:8293921.
- Almezgagi M., Zhang Y., Hezam K. et al. Diacerein: recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131:110594. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.11059432, 33
- Tamura T and Ohmori K. Rhein, an active metabolite of diacerein, suppresses the interleukin-1 alpha-induced proteoglycan degradation in cultured rabbit articular chondrocytes. *Jpn J Pharmacol*, 2001, 85: 101–104
- Bendele AN, Bendele RA, Hulman JF, Swann BP. Beneficial effects of treatment with diacerein in guinea pigs with osteoarthritis. *Rev Prat Ed Fr*, 1996, 46: 535-539.
- Martel-Pelletier J., Pelletier J. P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2 (2):95–104. DOI: 10.1177/1759720X09359104
- Rintelen B., Neumann K., Leeb B. F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006;166 (17):1899–1906. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1899]
- Magbool M, Fekadu G, Jiang X, et al. An up to date on clinical prospects and management of osteoarthritis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 72:103077.
- Solignac M. Mechanisms of action of diacerein, the first inhibitor of interleukin-1 in osteoarthritis. *Presse Medicale (Paris, France)*: 1983
- Pelletier J. P., Raynauld J. P., Dorais M. et al. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59 (12):3858–3868. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa072
- Pavelka K, Trc T, Karpas K et al. The efficacy and safety of Diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre study. Poster presented at: The Annual European Congress of Rheumatology, EULAR; June 8–11, 2005. Vienna, Austria
- Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г. и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56 (2):157–163. [Alekseeva L. I., Taskina E. A., Kshevarova N. G. et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56 (2):157–163 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995–4484-2018-157-163.].
- Sakellariou G., Conaghan P., Zhang W. et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (9): 1484–94.
- Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013 Jun;34 (3):238–253. DOI: 10.1055/s-0033–1335375.
- Rudikoff J. C., Lynch J. J., Phillips E., Clapp P. R. Ultrasound diagnosis of Baker cyst. *JAMA*. 1976; 235 (10):1054–1055
- Хитров Н. А. Ультразвуковое исследование суставов. *Современная ревматология*. 2008;2 (4):42–45. [Khitrov N. A. Ultrasound examination of joints. *Modern rheumatology*. 2008;2 (4):42–45 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2008-506
- Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 10;2: CD005117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005117.pub3>
- Li G, Zhang Z, Ye Y, Li H, Luo H, Tang K, Lai Y. Efficacy, residual effectiveness and safety of diacerein in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine* 2022;101:46 (e31700).
- Лила АМ, Мартынова ЛВ, Лила ВА. Диациреин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования. *Русский медицинский журнал*. 2016; (2):70–7. [Lila AM, Martynova LV, Lila VA. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the knee: results of a comparative study. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016; (2):70–7. (In Russ.)]
- Pelletier J-P, Raynauld J-P, Dorais M., Bessette L., Dokoupilova E., Morin F., Pavelka K., Paiement P., Pelletier J. M. for the DISSCO Trial Investigator Group An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology* 2020; 59:3858–3868 doi:10.1093/rheumatology/keaa072 Advance Access publication 10 June 2020.
- Wang Q., Guo L. H., Li X. L. et al. Differentiating the acute phase of gout from the intercritical phase with ultrasound and quantitative shear wave elastography. *European radiology*. *Eur Radiol*. 2018;28 (12):5316–5327. DOI: 10.1007/s00330–018–5529–5.
- Li G, Zhang Z, Ye Y, Li H, Luo H, Tang K, Lai Y. Efficacy, residual effectiveness and safety of diacerein in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine* 2022; 101:46 (e31700)
- Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Mar;18 (3):289–96. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.006. Epub 2009 Oct 14
- Каратеев А. Е., Алексеева Л. И. Оценка переносимости диациреина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53 (2): 169–74.
- Лила А. М., Мазуров В. И., Мартынов А. И. и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. *Современная ревматология*. 2022;16 (6):106–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-106-116

# ДИАЦЕРЕИН-С3

Противовоспалительное  
средство при остеоартрозе



## МОЛОДОСТЬ СУСТАВОВ!

**ФОРМА ВЫПУСКА**

50 мг №30   
50 мг №60



- ✓ Диацереин-С3 теперь и в большой упаковке №60
- ✓ Симптоматическое лечение остеоартроза
- ✓ Можно принимать с анальгетиками и НПВП\*
- ✓ Эффект от лечения через 2-4 недели
- ✓ Курс не менее 4 месяцев

\*Общая характеристика лекарственного  
препарата Диацереин-С3

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Северная  
**ЗВЕЗДА**   
Нам доверяют!

# Загадки неврологии: подходы к лечению коморбидного пациента

*По материалам докладов сателлитного симпозиума в рамках XXI Междисциплинарного конгресса с международным участием «Вейновские чтения» (10–12 февраля 2025 г., Москва)*

**Модератор: Данилов Андрей Борисович** — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

**Спикеры:**

**Девликамова Фарида Ильдусовна** — д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань

Код доступа к лечению астенического синдрома

**Данилов Андрей Борисович** — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, главный редактор журнала «Управляй болью», г. Москва

Сон и боль: ключевые аспекты взаимного влияния

**Путилина Марина Викторовна** — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва

Хроническая ишемия мозга и дисфункция эндотелия: лабиринт коморбидной патологии

«Актитропил воздействует на „ЯДРО АСТЕНИИ“, восстанавливает баланс нейромедиаторов, увеличивает энергетический потенциал на клеточном уровне»

Проф. Девликамова Ф. И.

«СонНорм Дуо улучшает качество сна и оказывает многофакторное восстанавливающее действие на весь организм»

Проф. Данилов А. Б.

«Пикамилон замедляет „старение“ эндотелия, снижает риск развития и прогрессирования атеросклероза, когнитивных нарушений и хронической ишемии мозга»

Проф. Путилина М. В.

*Коморбидность* (от лат. *co* — «вместе» + *morbus* «болезнь, недуг») — сосуществование у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или психических расстройств, связанных между собой единым патогенетическим механизмом или совпадающих по времени, и усугубляющих течение друг друга [1]. С учетом того факта, что в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10, ICD-10) указаны коды 14000 нозологий, а в МКБ-11 их число достигло 55000, то сочетание двух и более нозологических единиц у одного пациента, с точки зрения их правильного диагностирования, вполне можно назвать разгадыванием клинической загадки. Ситуация усугубляется тем фактом, что все эти многочисленные заболевания проявляют себя всего лишь двумя сотнями симптомов и синдромов. За очень похожими клиническими картинами могут скрываться совершенно разные заболевания, требующие специфической фармакотерапии. Это требу-

ет от лечащего врача особого внимания к жалобам пациента, в которых часто кроется ключ к правильному диагнозу. И чаще всего это неспецифические жалобы на повышенную утомляемость, нарушения сна и когнитивное снижение. Что может скрываться за этим банальным перечислением факторов, которые снижают качество жизни пришедшего на прием пациента?

## АСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Астенический синдром (АС) — одно из проявлений многих функциональных расстройств и заболеваний различного генеза, как соматического, так и психогенного характера [2].

В МКБ-10 АС определяется как «...постоянное ощущение и/или жалобы на чувство общей слабости, повышенной утомляемости (при любом виде нагрузки), а также снижение работоспособности при сочетании с двумя или более из нижеперечисленных жалоб: мышечные боли, головные боли напряжения, головокружения, нарушения сна, диспепсия, неспособность расслабиться, раздражительность».

АС часто сопровождает ряд неврологических заболеваний, в частности, при рассеянном склерозе астения бывает первым или ведущим симптомом. При хронической ишемии мозга, болезни Паркинсона, заболевании двигательного нейрона, постполиомиелитическом синдроме, синдроме ночного апноэ, нарколепсии наблюдается проявление симптомов АС с постепенным переходом от усталости к сонливости. АС также характерен для пациентов с сахарным диабетом, с тяжелым ожирением (с индексом массы тела 45 кг/м<sup>2</sup> и более), на фоне злоупотребления алкоголем и наркотиками. Особое место в перечне заболеваний, ассоциированных с АС, занимает COVID-19. Среди пациентов, перенесших эту вирусную инфекцию, у 58 % имеют место все проявления АС, причем длительность этих проявлений может затягиваться на несколько лет, если отсутствует адекватная фармакотерапия.

*Клинические проявления астении [3]*

- общая слабость
- повышенная утомляемость (при любом виде нагрузки)
- снижение работоспособности
- истощение после минимальных усилий

Жалобы субъективного характера в симптомокомплексе астении [4]

- расстройства мотивации: быстрая истощаемость, снижение способности к целенаправленной деятельности
- аффективные расстройства: чувство внутреннего напряжения, снижение фона настроения, раздражительность, тревожность, страхи

- когнитивные проявления: снижение памяти, внимания, концентрации

- болевые расстройства: цефалгия, цервикалгия, миалгия, кардиалгия, дорсалгия

- гиперестезии: фото-, фонофобии

- расстройства сна: сонливость, нарушение циркадных ритмов

- вегетативные симптомы: гипергидроз, тахикардия, одышка, колебания артериального давления

Классификация астении [3]

- Первичная (идиопатическая) астения — самостоятельная клиническая единица, не связанная с конкретными органическими заболеваниями.

- Вторичная (соматогенная) астения — возникает при различных заболеваниях и является их проявлением; может иметь ятрогенный характер, то есть возникать на фоне длительного приема некоторых лекарственных препаратов.

- Реактивная астения — развивается как компонент ограниченных во времени патологических состояний и характеризуется обратимостью.

В амбулаторной практике жалобы пациента, включающие проявления симптомокомплекса астении, нередко рассматриваются врачом как транзиторное аномальное состояние слабости, которое должно самостоятельно купироваться после отдыха и отсутствия нагрузок. Это связано с неспецифичностью симптомов астении и отсутствием четких критериев диагностики. На сегодняшний день определяющим фактором самостоятельного диагноза астения является продолжительность проявления ее симптомов — длительная усталость в течение месяца и более расценивается как астения, а продолжительность симптомов более 6 мес. диагностируется как хроническая астения. Этот, казалось бы, не опасный диагноз значительно ухудшает качество жизни пациентов и нуждается в корректной и длительной фармакотерапии [5].

## Метаболические нарушения при астении

В 2021 г. было опубликовано исследование коллектива авторов во главе с Xiaoyu Che «Evidence for Peroxisomal Dysfunction and Dysregulation of the CDP-Choline Pathway in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome», в котором приняли участие 106 пациентов с астенией (синдромом хронической усталости), в группу сравнения вошел 91 здоровый испытуемый [6]. В общей сложности было проанализировано 888 проб из образцов плазмы участников исследования по целому ряду метаболических параметров. Результаты анализа продемонстрировали нарушение показателей энергетического метаболизма и окислительно-восстановительный дисбаланс у пациентов с астенией.

В пробах испытуемых были выявлены признаки пероксисомальной дисфункции со снижением уровня плазмалогенов, холина, керамидов и карнитинов, а также повышенный уровень длинноцепочечных триглицеридов. Снижение уровня фосфолипидов (фосфатидилхолина и сфингомиелины) указывает на возможное нарушение регуляции цитидилдифосфохолина (ЦДФ-холина). Повышенный уровень дикарбоновых кислот указывает на аномалии в цикле Кребса, который является ключевым этапом дыхания всех клеток и центром пересечения множества метаболических путей в организме (рис. 1) [6]. Полученные данные доказывают ключевую роль многоуровневого метаболического дисбаланса в патогенезе анемии и определяют пути ее эффективной фармакотерапевтической коррекции.

На практике, при диагностировании АС, обычно используется формат стандартных тестов — опросников, которые с высокой долей вероятности приближают врача к постановке правильного диагноза. Например, MFI-20 — Multidimensional Fatigue Inventory, субъективная шкала оценки астении [13]. Развернутый анализ метаболических нарушений при подозрении на АС не назначается ввиду сложности и высокой стоимости. Но проведенное исследование, в ходе которого был обнаружен целый комплекс метаболических нарушений на фоне клинической картины астении, позволяет использовать эти данные в терапии этой категории пациентов, назначая препараты, которые будут положительно влиять на метаболическое «ядро» астении, в частности, Актитропил (фонтурацетам.)

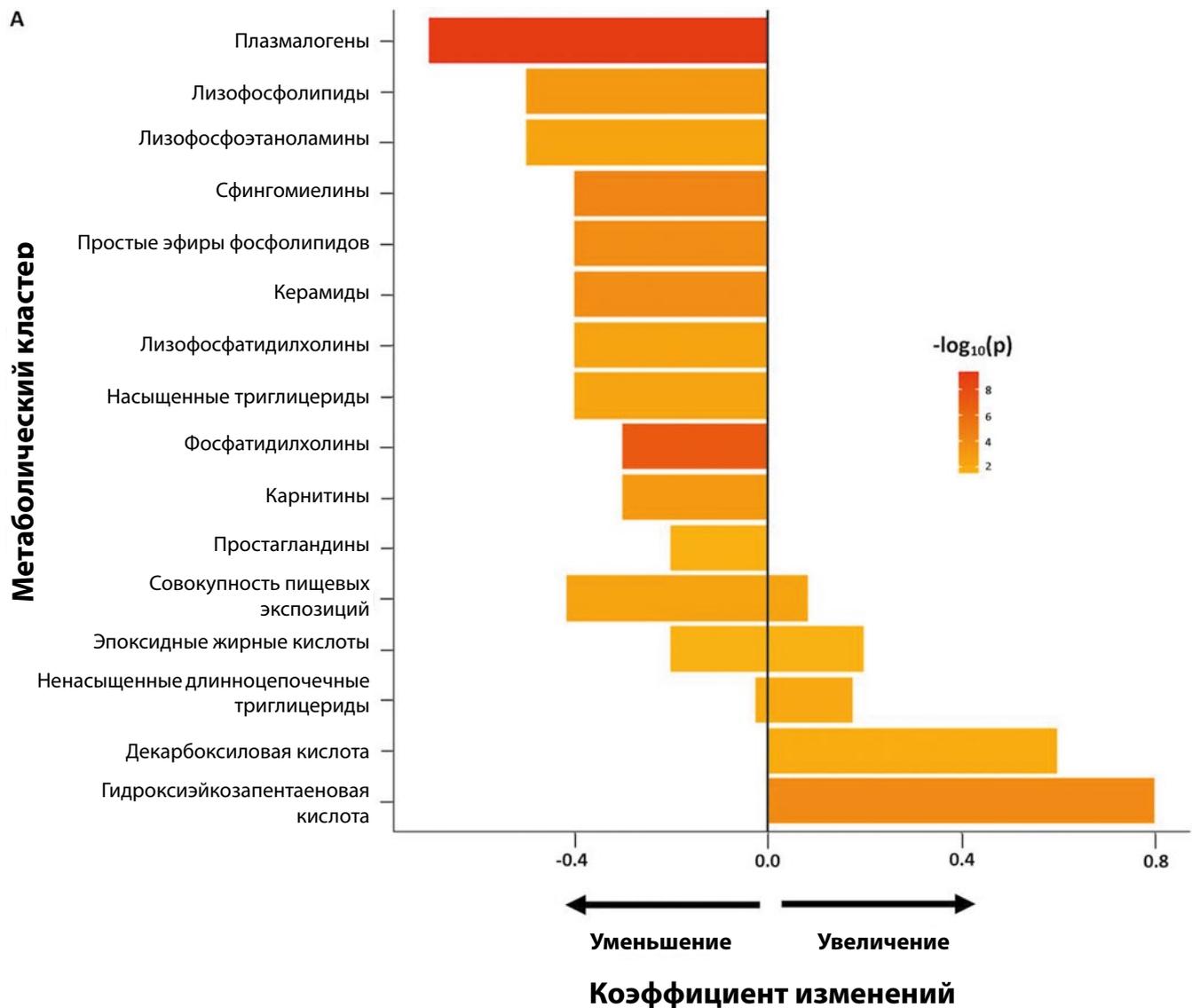


Рис. 1. Метаболические нарушения при астении (показатели слева — пациенты с астенией) [6].

## Принципы терапии АС

Лечение АС и ассоциированных с ним симптомов включает коррекцию образа жизни с установлением правильного режима труда и отдыха, нормирование рабочего дня, улучшение качества и увеличение продолжительности сна, профилактику гипоксии и гиподинамии, отказ от вредных привычек. Медикаментозная терапия предполагает назначение лекарственных средств с психостимулирующим действием, психотропных препаратов (преимущественно антидепрессантов), общеукрепляющих витаминных комплексов и иммуностимуляторов [3]. В составе комплексной терапии пациентам рекомендуется увеличение уровня физической активности и сеансы психотерапии, которые должны увеличивать приверженность к лечению.

*Актитропил (фонтурацетам) — ноотропный препарат с психостимулирующим и антиастеническим эффектами*

Актитропил показан для применения при АС, воздействуя на «ядро астении», восстанавливая баланс нейромедиаторов и увеличивая энергетический потенциал клеток. Препарат не истощает ресурсы организма, обладает мягким психостимулирующим эффектом и улучшает физическую работоспособность (рис. 2) [7, 8].

Эффективность и безопасность Актитропила (фонтурацетама) при астении была подтверждена результатами мета-анализа одиннадцати полнотекстовых исследований, в которых приняли участие 549 пациентов с АС (средний возраст — 45,9 лет, 95 % 38,1–53,7) [12]. Во всех проанализированных работах, после 30-дневного курса лечения препаратом фонтурацетам в дозе 200 мг в сутки, уровень астении значительно снижался по шкале MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory — субъективная шкала оценки астении) в среднем на 16,3 балла по сравнению с началом терапии (95 % ДИ 8,85–23,85 балла,  $p < 0,0001$ ). MFI-20 включает 20 вопросов и применяется для диагностики астенического состояния и определения степени выраженности ее отдельной симптоматики: общей астении, физической астении, пониженной активности, снижения мотивации и психической астении [13]. На фоне приема фонтурацетама наблюдалось улучшение эмоционального состояния пациентов, когнитивных функций, качества жизни и отмечалась высокая удовлетворенность проводимой терапией. Препарат демонстрировал благоприятный профиль безопасности — частота нежелательных реакций составила всего 5,5 %, и они полностью регрессировали в течение 7 дней при продолжении курса терапии. Результаты мета-анализа подтвердили эффектив-

## Преимущественные эффекты Актитропила (фонтурацетама) — ноотропный препарат с психостимулирующим и антиастеническим эффектами



Рис. 2. Терапевтические эффекты Актитропила [7–11].

ность и безопасность фонтурацетама (Актитропила) в терапии АС в дозе 200 мг в сутки при 30-дневном курсе лечения [12]. Рекомендуемая схема приема Актитропила — 1 табл. 100 мг утром и 1 табл. 100 мг днем до 15:00 в течение 1–3 мес. [8].

На основании проведенного метаанализа были сделаны следующие выводы.

Препарат фонтурацетам **эффективно уменьшает уровень астенического синдрома через месяц терапии**. Дополнительные эффекты фонтурацетама: положительное влияние **на эмоциональный фон, сон, когнитивные функции, качество жизни**. **Наблюдалась высокая удовлетворенность пациентов лечением**. В отдельных исследованиях, включенных в мета-анализ, сообщалось об уменьшении уровня боли в целом, и частоты головной боли, в частности, и о повышении сексуальной активности. **Через месяц после окончания** терапии фонтурацетамом наблюдался отсроченный **положительный эффект** в виде продолжающегося уменьшения выраженности клинических проявлений АС. Во время лечения препаратом фонтурацетам **частота нежелательных реакций в среднем составила 5,5 %**. Нежелательные реакции были транзиторны и полностью регрессировали в течение недели при продолжении курса лечения. Синдром отмены не был выявлен ни в одном исследовании.

### **Хроническая ишемия мозга и дисфункция эндотелия**

Первое место по распространенности среди отдельных форм нарушений мозгового кровообращения занимает хроническая ишемия головного мозга (ХИМ). ХИМ — особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования. Клинико-эпидемиологические исследования показывают, что у пациентов старшей возрастной группы на одного больного приходится в среднем от 2 до 4 заболеваний, каждое из которых может быть самостоятельной причиной ХИМ или же коморбидным фоном для других. Очень часто в этой возрастной группе трудно выделить один фактор риска цереброваскулярного заболевания, в основном встречаются комбинации двух, а иногда и трех факторов [1].

В последнее время особое внимание исследователей направлено на изучение эндотелиальной дисфункции и процессов «старения» эндотелия как общего патогенетического фактора для многих заболеваний. Сосудистый эндотелий — уникальное «эндокринное дерево», выстилающее абсолютно все структуры сосудистой системы организма. Эн-

дотелиальные клетки создают барьер между кровью и тканями, выполняют ряд важных регуляторных функций, синтезируя и выделяя большое количество различных биологически активных веществ. Стратегическое местоположение эндотелия позволяет ему быть чувствительным к изменениям в системе гемодинамики, сигналам, переносимым кровью, и сигналам подлежащих тканей. Сбалансированное выделение биологически активных веществ способствует поддержанию гомеостаза. К настоящему времени накоплены данные о многогранности механизмов участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний. Это обусловлено не только его участием в регуляции сосудистого тонуса, но и непосредственным влиянием на процессы атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки. Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение синтеза эндотелиальных факторов. В результате эндотелий не в состоянии обеспечить гемореологический баланс крови, что приводит к нарушению функций органов и систем. Эндотелиальная дисфункция — ключевое звено в патогенезе многих заболеваний и их осложнений. В настоящее время доказана роль дисфункции эндотелия в развитии таких хронических болезней, как атеросклероз, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, воспалительные заболевания кишечника и др. [14].

Одним из ключевых механизмов, способствующих эндотелиальной дисфункции, является несбалансированность вазодилатации и вазоконстрикции, повышенный уровень активных форм кислорода (ROS) и провоспалительных факторов, а также дефицит биодоступности оксида азота (NO) [15]. Особого внимания заслуживает процесс «старения» эндотелия, который угрожает его роли в поддержании сосудистого гомеостаза, способствуя эндотелиальной дисфункции и возрастным сосудистым заболеваниям (рис. 3) [16].

### **Эффекты препарата Пикамилон® при ХИМ**

В 2025 г. были опубликованы результаты открытого клинического сравнительного исследования применения препарата Пикамилон® у пациентов с ХИМ I и II стадии [19].

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование были включены 100 пациентов, которых распределили на 2 группы в зависимости от стадии ХИМ: n = 50 (группа 1 с I стадией ХИМ), n = 50 (группа 2 со II стадией ХИМ, средний возраст — 62,2 ± 8,98 года). Пациентов

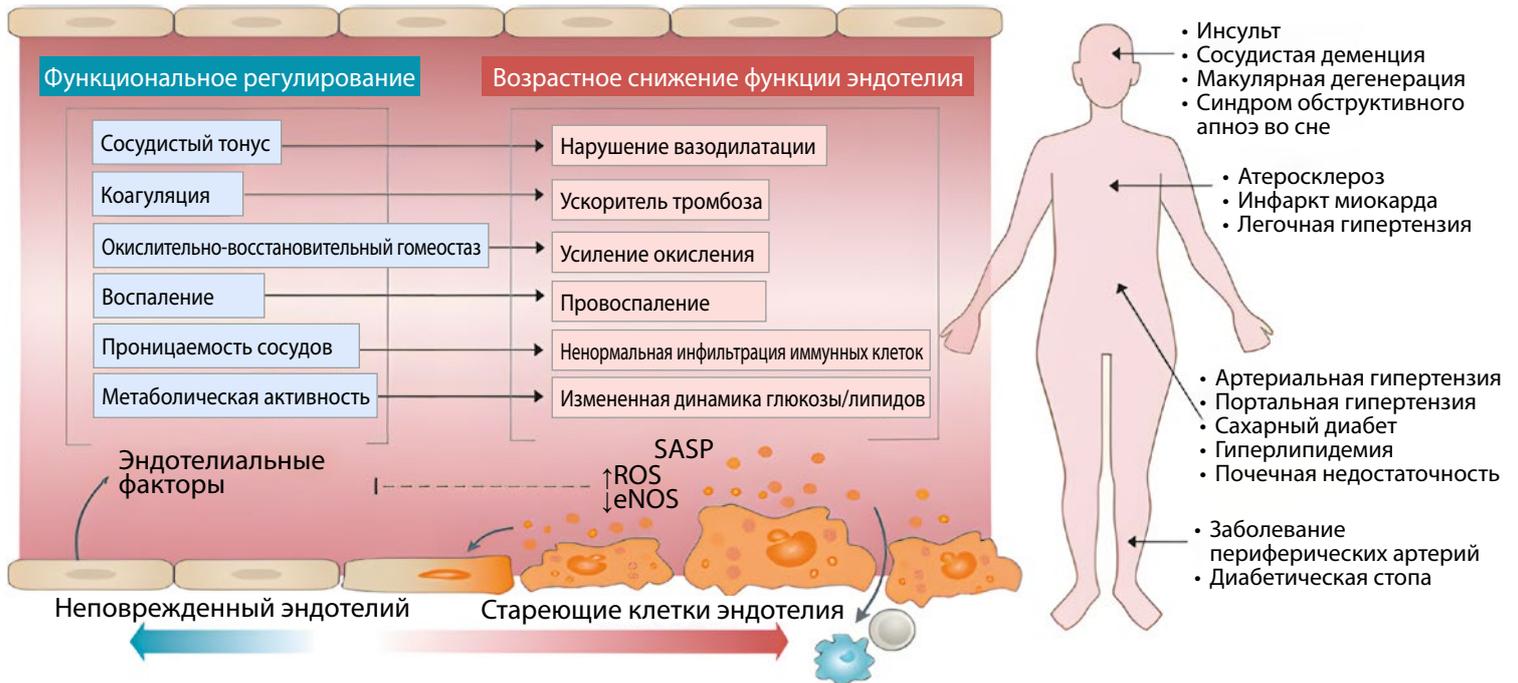


Рис. 3. Эндотелиальное старение и сердечно-сосудистые заболевания\* [16]

\* Эндотелиальное старение характеризуется возрастным снижением функции эндотелия, которое включает потерю контроля над вазодилатацией, коагуляцией крови, окислительным стрессом, воспалением, инфильтрацией иммунных клеток, а также динамикой глюкозы и липидов, опосредованной факторами, полученными из эндотелия, такими как оксид азота (NO), эндотелин-1 (ET-1), простагландин (PG), тромбосан (TX), эндотелиальный фактор роста (EGF) и ангиотензинпревращающий фермент (ACE). Снижение NO, главного регулятора эндотелия, является одним из основных факторов, вызывающих эти изменения. Другие факторы включают повышение уровня активных форм кислорода (ROS) и приобретение секреторного фенотипа, связанного с старением (SASP). Эндотелиальная клетка (EC), эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS).

## ПИКАМИЛОН®

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

**НИКОТИНОВЫЙ ОСТАТОК**      **ГАМК**

**ПОВЫШАЕТ** устойчивость мозговой ткани к гипоксии и стимулирует окислительно-восстановительные процессы

**УЛУЧШАЕТ** нейрональный метаболизм  
**ПОВЫШАЕТ** энергетический потенциал клетки

**СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ** баланса ГАМК-глутамат

**СПОСОБСТВУЕТ РЕГУЛЯЦИИ** вегетативной дисфункции  
**УЛУЧШАЕТ** психоэмоциональный фон

**УЛУЧШАЕТ** функцию эндотелия

**ОКАЗЫВАЕТ** прямое миорелаксирующее действие на стенку сосудов

**УЛУЧШАЕТ** реологию крови  
Обладает **АНТИАГРЕГАНТНЫМ** действием

**УЛУЧШАЕТ** церебральную микроциркуляцию  
**НОРМАЛИЗУЕТ** тонус сосудов  
**УЛУЧШАЕТ** венозный отток из церебрального бассейна

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Рис. 4. Пикамилон® – патогенетическая терапия при хронической ишемии мозга [17, 18]

группы 1 также разделили на подгруппы 1А (средний возраст —  $55,6 \pm 6,76$  года) и 1Б (средний возраст —  $52,8 \pm 6,11$  года), в которых применяли различные режимы лечения. Пациентам назначали препарат Пикамилон®, общая продолжительность терапии в группе 1 составила 60 дней, в группе 2 — 70 дней. Исследование включало 4 визита: до лечения, через 10 дней, по окончании терапии (через 60 / 70 дней), через 1,5 мес. после завершения лечения. Исследование проводили с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, шкалы вегетативных нарушений А.М. Вейна, шкалы неврологических нарушений А.И. Федина, шкалы качества сна Я.И. Левина. Оценивали состояние церебрального кровотока (доплерографию экстракраниальных сосудов) и функцию эндотелия (уровни метилированных форм аргинина — асимметричного, симметричного диметиларгинина, монометиларгинина — и их соотношений). Регистрировали нежелательные явления на фоне терапии и переносимость лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне лечения в группах пациентов с разной стадией ХИМ наблюдается статистически значимое когнитивное улучшение по Монреальской шкале оценки когнитивных функций ( $p = 0,022$  и  $p < 0,0001$ ), нарастающее в отсроченном периоде: более 80 % пациентов общей выборки достигли уровня нормы при оценке в отдаленном периоде. У пациентов со II стадией ХИМ исходно отмечается худший когнитивный статус, при этом средний рост в баллах у них достоверно выше по сравнению с пациентами с I стадией ХИМ. Достоверно снижается вегетативная симптоматика, независимо от стадии ХИМ и режима терапии: достигнуто улучшение у 29 % и 38 % пациентов с I и II стадией ХИМ соответственно. Положительная динамика неврологических функций отмечена у 77 % (с I стадией ХИМ) и 84 % (со II стадией ХИМ) пациентов, эффект лечения нарастает в отсроченном периоде ( $p < 0,05$ ). Пациенты со II стадией ХИМ имеют исходно более выраженный неврологический дефицит, однако на фоне лечения среднее значение снижения по шкале ХИМ А.И. Федина у них статистически значимо выше ( $p = 0,037$ ), чем у пациентов с I стадией ХИМ. В обеих группах пациентов наблюдается статистически значимая сопоставимая положительная динамика (снижение) выраженности нарушений сна, нарастающая в отсроченном периоде. В подгруппе 1Б (с парентеральной терапией на старте) улучшение качества сна к визиту 2 наступает у 28 % пациентов против 11 % в подгруппе 1А, а к концу курса терапии (визит 3) эффект в группах сопоставим. Большинство пациен-

тов (98 %) отметили хорошую переносимость и комфортность терапии, при этом группы и подгруппы не различаются ( $p > 0,05$ ). Пикамилон® оказывает влияние на показатели церебральной гемодинамики: на фоне терапии увеличивается доля пациентов, достигших нормализации гемодинамических параметров — до 100 % при оценке показателя церебральной гемодинамики и индекса резистентности и до 93 % при оценке индекса пульсации; толщина комплекса интима — медиа достоверно снижается. Пикамилон® уменьшает концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции — исходно повышенные уровни асимметричного диметиларгинина в обеих группах и симметричного диметиларгинина в группе 2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение Пикамилона® эффективно у пациентов с I и II стадией ХИМ, способствует значительному регрессу когнитивных нарушений, неврологического дефицита, улучшению качества сна и стабилизации вегетативной функции, функции эндотелия сосудов, снижает риск атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов. Оптимальная продолжительность терапии Пикамилоном® при ХИМ составляет 2–2,5 мес. в зависимости от стадии заболевания [19].

В клинической практике рекомендуется ступенчатая терапия при назначении Пикамилона® — для формирования фазы насыщения назначается инъекционная форма препарата в/в или в/м 100–200 мг (1 ампула 50–100 мг/мл 2 мл) 1 раз в день в течение 10 дней. Затем пероральный прием — 1 табл. 50 мг 3 раза в день в течение 2 мес. [19]. Доступна лекарственная форма в виде раствора для приема внутрь [17].

## Нарушения сна при астении, ХИМ и болевом синдроме.

### Ключевые аспекты взаимного влияния

В клинической картине АС и ХИМ часто встречается неспецифическая жалоба пациентов на нарушение сна. То есть нарушения сна являются следствием этих патологических состояний. С другой стороны, собственно нарушения сна ассоциированы с множеством негативных последствий для здоровья, включая когнитивную дисфункцию, нарушение иммунной регуляции и повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и ожирения [22, 23]. В свою очередь результаты ряда исследований демонстрируют повышенную распространенность нарушений сна по сравнению с общей популяцией у пациентов с различными хроническими болевыми синдромами — у этой

категории пациентов бессонница встречается в 24–72 % случаев [20]. В тоже время клинические и экспериментальные исследования подтверждают, что нарушения сна и хроническая боль имеют сложную взаимосвязь, которая может усугублять тяжесть этих двух состояний [24]. И поиск безопасных средств для решения проблемы нарушения сна по причине боли и без нее продолжается. Обнадежить пациентов, страдающих бессонницей по разным причинам, призваны научные труды последних лет, которые подтверждают эффективность мелатонина при добавлении его к комплексной терапии различных типов хронической боли, включая нейропатическую боль, головную боль, фибромиалгию, остеоартрит и боль в спине. Мелатонин улучшает качество сна и психоэмоциональное состояние пациентов, и как следствие — снижает интенсивность боли [25–28]. Добавление мелатонина к стандартной схеме лечения боли в спине повышает ее эффективность до 30 % [29]. И на сегодняшний день есть возможность облегчить все эти сложные, патогенетически связанные состояния — боль, астения, ХИМ — одним, и что сейчас крайне важно, отечественным препаратом.

В российской клинической практике применяется отечественный препарат СонНорм Дуо®. Это уникальная комбинация [30] мелатонина в дозе 3 мг, экстракта травы пустырника 28,0 мг и масла листьев мяты перечной 1,16 мг. Форма выпуска СонНорм Дуо® — это «умная таблетка», во внешней оболочке которой содержится мелатонин для ускорения всасывания, а в ядре — пустырник и мята для усиления эффектов мелатонина. Высокая липофильность компонентов внешней оболочки обеспечивает оптимальную биодоступность и, как следствие, минимальное время для достижения максимальной концентрации действующего вещества в плазме крови, которое составляет около 30–40 минут. А последовательное высвобождение мелатонина и растительных компонентов [31] повышает эффективность препарата. Входящий в состав СонНорм Дуо® мелатонин, являясь аналогом естественного гормона эпифиза, регулирует цикл сон-бодрствование и уровень физической активности, ускоряет засыпание и улучшает качество сна, адаптирует к изменению погодных условий при метеочувствительности, улучшает интеллектуально-мнестические функции мозга и эмоциональную сферу, регулирует нейроэндокринные функции. Сухой экстракт пустырника, содержащий эфирные масла, сапонины и алкалоиды, уменьшает возбудимость центральной нервной системы, снижает частоту и увеличивает силу сердечных сокращений, снижает повышенное артериальное давление [32].

Масло листьев мяты перечной, содержащее ментол и другие активные компоненты эфирного масла (пинены и цинеол), оказывает сосудорасширяющее и миотропное спазмолитическое действие, снижая мышечный тонус и расширяя коронарные и церебральные сосуды. Несомненным достоинством препарата СонНорм Дуо® при стресс-индуцированных расстройствах является адаптогенное и седативное действие, устранение симптомов бессонницы и нормализация цикла сон-бодрствование, а также дополнительные сосудорасширяющие и спазмолитические эффекты. Рекомендуемая схема приема СонНорм Дуо® — 1 табл. 1 раз в сутки за 30–40 мин до сна в течение 28 дней [21, 31].

Распространенность нарушений сна, хронической боли, астенических состояний и ХИМ приобретает черты настоящей пандемии. В некотором смысле — это классика коморбидности. Сочетание этих патологических состояний превращает в кошмар жизнь пациента, страдающего от продолжительной боли долгими бессонными ночами, а днем — от упадка сил и невозможности ни на чем сосредоточиться. Нормализация сна и, как следствие, повышение качества жизни коморбидных пациентов — это первостепенная задача для практикующего врача, в арсенале которого появляются эффективные и безопасные комбинированные препараты

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день российским врачам доступны отечественные препараты с доказанной клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности, которые способствуют купированию клинических проявлений астении, ХИМ и нарушения сна у коморбидных пациентов, не опасаясь неблагоприятного лекарственного взаимодействия, привыкания и синдрома отмены. Это несомненный успех российской фармацевтической отрасли. Актитропил, Пикамилон® и СонНорм Дуо® — слаженное трио для решения вопросов коморбидности.



### Литература

1. Путилина М. В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2): 71–79.
2. Титова Н. В., Бездольный Ю. Н., Кутунина Е. А. Астения, психическая утомляемость и когнитивная дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2023; 123 (5): 38–47.
3. Демьяновская Е. Г., Васильев А. С., Шмырев В. И. Астения. Современный концепт. *Лечащий врач*. 2023. 10 (26), 18–23.
4. Вейн. А. М., Воробьева О. В., Дюкова Г. М. Стресс, депрессия и психосоматические заболевания // Москва, 2003, с. 16
5. Девликамова Ф. И. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы. *Нервные болезни*. 2022; 4: 36–46.
6. Che Xiaoyu, Brydges C. R., Yu Yu. et al. Evidence for Peroxisomal Dysfunction and Dysregulation of the CDP-Choline Pathway in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *BMJ*, 2022

7. Путилина М. В. Эффективная нейромодуляция как основа современной нейропротекции в терапии сосудистых заболеваний нервной системы. *Нервные болезни*. 2002, № 1
8. Инструкция по применению препарата Актироприл
9. Федин А. И., Амчелавская Е. В., Красноперов Е. Н., Белопасова А. В. Применение Фенотропила у больных с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Атмосфера*. *Нервные болезни*. 2010. № 3
10. Ахапкина В. И., Федин А. И., Аведисова А. С., Ахапкин Р. В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Атмосфера*. *Нервные болезни*. 2004; № 3: 28–32
11. Zvejniece L., Svalbe V., Vavers E., Makrecka-Kuka M., Makarova E., Liepins V., Kalvinsh I., Liepinsh E., Dambrova M. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017 Sep; 160: 21–29
12. Девликамова Ф. И., Сафина Д. Р. Эффективность и безопасность применения фонтурецетама при астении: систематический обзор и метаанализ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2025;125 (2):69–79.
13. Smets E. M., Garssen B., Bonke B., De Haes J. C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // *Journal of Psychosomatic Research*, 1995. 39 (3)
14. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015, 96 (4).
15. Sun H-J, Wu ZY, Nie X-W, Bian JS. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol*. 2020 Jan 21;10:1568.
16. Han Y, Kim SY. Endothelial senescence in vascular diseases: current understanding and future opportunities in senotherapeutics. *Exp Mol Med*. 2023 Jan;55 (1):1–12.
17. Инструкция к медицинскому применению препарата Пикамилон
18. Митрохин К. В., Баранишин А. А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов — аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-эргическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 6: 22–30.
19. Данилов А. Б., Шиндряева Н. Н., Бородулина И. В., Луногов Т. Д. Алгоритмы терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга I и II стадии: результаты открытого клинического сравнительного исследования применения препарата Пикамилон. *Consilium Medicum*. 2025;27 (2):99–111.
20. Finan P.H., Goodin B.R., Smith M.T. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J. Pain*. 2013;14:1539–1552.
21. Данилов А. Б., Шугурова И. М. Сон и боль: ключевые аспекты взаимного влияния. *Обзор. Управляй болью*. 2025, № 1, 44–53.
22. Kuna K., Szewczyk K., Gabryelska A., Bialasiewicz P., Ditmer M., Strzelecki D., Sochal M. Potential Role of Sleep Deficiency in Inducing Immune Dysfunction. *Biomedicines*. 2022;10:2159.
23. Shen Y., Lv Q. K., Xie W. Y., Gong S. Y., Zhuang S., Liu J. Y., Mao C. J., Liu C. F. Circadian disruption and sleep disorders in neurodegeneration. *Transl. Neurodegener*. 2023;12:8.
24. Воробьева О. В. Принципы ведения пациента с острой болью в спине в общеврачебной практике. *Российский медицинский журнал*. 2015; 23 (10):555–559.
25. Korabelnikova E. A., Danilov A. I., Danilov A. B., Vorobyeva Y. D., Latysheva N. V., Artemenko A. R. Sleep Disorders and Headache: A Review of Correlation and Mutual Influence. *Pain Ther*. 2020;9 (2):411–425.
26. Danilov A. B., Danilov A. I., Kurushina O. V., Shestel E. A., Zhivolupov S. A., Latysheva N. V. Safety and Efficacy of Melatonin in Chronic Tension-Type Headache: A Post-Marketing Real-World Surveillance Program. *PainTher* 2020;9 (2):741–750.
27. Danilov, A., Danilov, A., Barulin, A., Kurushina, O., Latysheva, N. Interdisciplinary approach to chronic pain management. *Postgraduate Medicine*, 2020;132 (sup<sup>3</sup>):5–9.
28. Kurganova, Yu M.; Danilov, A. B. Melatonin in Chronic Pain Syndromes. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2017;47 (7):806–812.
29. Курганова Ю. М., Данилов А. Б. Мелатонин и его возможности в терапии хронической боли. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (9): 49–54.
30. По данным ГРЛС на 10.05.25 среди снотворных средств с МНН Мелатонин + Мята перечной масло + Пустырника травы
31. Инструкция по медицинскому применению препарата СонНорм Дуо
32. Пустырника трава: *Leonuri herba*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том 3. Министерство здравоохранения, 2015.

**№1** СРЕДИ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И БАД  
 В России ПО ОБЪЕМУ РЕАЛИЗУЕМОЙ ПРОДУКЦИИ  
 В НАТУРАЛЬНОМ ВЫРАЖЕНИИ\*

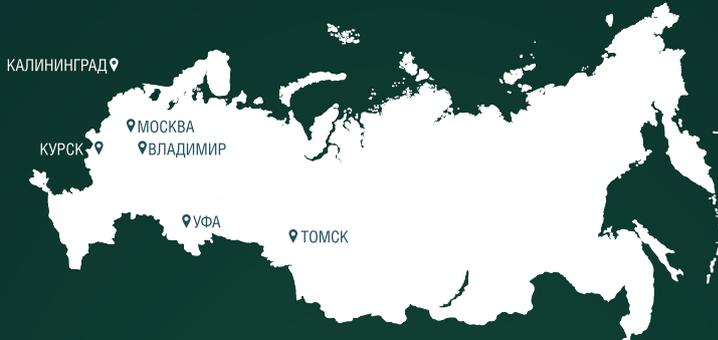


**700+** SKU в номенклатуре,  
включая ЖНВЛП

**1,7 млрд** УПАКОВОК ПРЕПАРАТОВ В ГОД  
(ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ МОЩНОСТИ)\*\*

**6** ПРЕДПРИЯТИЙ (СЕРТИФИКАЦИЯ  
ПО СТАНДАРТАМ GMP/ISO)\*

**ПЛОЩАДКИ  
ПО ПРОИЗВОДСТВУ  
ПРЕПАРАТОВ**



**МЫ ПОСТАВЛЯЕМ  
ПРОДУКЦИЮ ПО ВСЕЙ  
ТЕРРИТОРИИ РОССИИ  
И В СТРАНЫ СНГ**



## АКТИТРОПИЛ

ТЕРАПИЯ АСТЕНИИ  
РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ<sup>1,2</sup>



ОДНА ИЗ РЕКОМЕНДУЕМЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ<sup>3</sup>

до 15:00 —  
1 таблетка 100 мг  
2 раза в сутки

Продолжительность курса:  
**1-3 месяца**

При необходимости повтор курса  
**через 1 месяц**

## ПИКАМИЛОН®

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА<sup>3,4</sup>



ОДНА ИЗ РЕКОМЕНДУЕМЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ<sup>5</sup>

СТАРТ ТЕРАПИИ	ПАРЕНТЕРАЛЬНО	1 раз в день 10 дней
ПРОДОЛЖЕНИЕ ТЕРАПИИ	В/В или В/М 100 мг (1 ампула 50 мг/мл 2 мл) или 200 мг (1 ампула 100 мг/мл 2 мл)	3 раза в день 2 месяца
	ПЕРОРАЛЬНО	
	1 таблетка 50 мг или РАСТВОР для ПРИЕМА ВНУТРИ 12,5 мл	

ПОЛНЫЙ КУРС ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ПИКАМИЛОН® ОБЕСПЕЧИВАЕТ ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ<sup>4</sup>

## СОННОРМ ДУО

КОМБИНАЦИЯ ДВОЙНОГО  
ДЕЙСТВИЯ<sup>5,6</sup> ПРИ БЕССОННИЦЕ



1 таблетка

1 раз в день  
Перед сном

1 месяц<sup>5</sup>



\*Источник данных IQVIA Databases (по итогам 6 м. 2023 г.): Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ, данные собственного производства, без учета контрактного

\*\* При пересчете на упаковки №10 (10 таблеток в упаковке)

1. Девликамова Ф.И., Сафина Д.Р. Эффективность и безопасность применения фонтурацетамов при астении: систематический обзор и метаанализ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2025;125(2):69–79. <https://doi.org/10.17116/JNEURO202512502169>

2. Инструкция по медицинскому применению Актитропил

3. Инструкция по медицинскому применению Пикамилон®

4. Данилов А.Б., Шиндряева Н.Н., Бородулина И.В., Лунегов Т.Д., Кристелева Д.А. Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Пикамилон у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2024;124(8):71-80

5. Инструкция по медицинскому применению Соннорм Дуо

6. По данным ГРЛС от 1.02.2025 среди снотворных средств МНН Мелатонин + Мята перечная масло + Пустырника травы экстракт.

РЕКЛАМА

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

# НЕЙРОМУЛЬТИВИТ – ДОСТОИНСТВА УБЕЖДАЮТ



**АМПУЛЫ – ЭТО**



**3 ВИТАМИНА  
БЕЗ ЛИДОКАИНА**



**14 ДНЕЙ  
БЕЗ ХОЛОДИЛЬНИКА**



Объем – 2 мл

Наличие упаковок №5 и №10



Наличие упаковок №20 и №60



**ТАБЛЕТКИ – ЭТО**



**3 ВИТАМИНА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ  
ДОЗИРОВКАХ: В1 – 100 МГ,  
В6 – 200 МГ, В12 – 0,2 МГ**



ЕВРОПЕЙСКОЕ КАЧЕСТВО ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ



ПРОИЗВЕДЕНО В АВСТРИИ

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата

**Лекарственная форма и форма выпуска:** НЕЙРОМУЛЬТИВИТ раствор для внутримышечного введения (№5,10; РУ ЛП-004102); НЕЙРОМУЛЬТИВИТ® таблетки, покрытые пленочной оболочкой (№20, 60; РУ П N013734/01). **Состав.** 1 ампула (2 мл) содержит: *действующие вещества:* тиамина гидрохлорид 100,00 мг; пиридоксина гидрохлорид 100,00 мг; цианкобаламин 1,00 мг; 1 таблетка содержит: *действующие вещества:* тиамина гидрохлорид 100,00 мг; пиридоксина гидрохлорид 200,00 мг; цианкобаламин 0,20 мг. **Фармакологическое действие.** Фармакологическое действие определяется свойствами витаминов, входящих в состав препарата. Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) в организме человека в результате процессов фосфорилирования превращается в кокарбоксилазу, которая является коферментом многих ферментных реакций. Тиамин играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене. Активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. В фосфорилированной форме является коферментом в метаболизме аминокислот (декарбокислирование, переаминирование и др.). Выступает в качестве кофермента важнейших ферментов, действующих в нервных тканях. Участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов, таких как дофамин, норадреналин, адреналин, гистамин и гамма-аминомасляная кислота. Цианкобаламин (витамин В<sub>12</sub>) необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, а также участвует в ряде биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма – в переносе метильных групп, синтезе нуклеиновых кислот и белка, обмене аминокислот, углеводов, липидов. Оказывает благоприятное влияние на процессы в нервной системе (синтез нуклеиновых кислот и липидный состав цереброзидов и фосфолипидов). Коферментные формы цианкобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин необходимы для репликации и роста клеток. **Показания к применению. Таблетки:** применяется в комплексной терапии следующих неврологических заболеваний: полинейропатии различной этиологии (диабетическая, алкогольная и др.), межреберная невралгия, невралгия тройничного нерва, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника, шейный синдром, плече-лопаточный синдром, поясничный синдром, люмбагоишалгия. **Ампулы:** в комплексной терапии следующих неврологических заболеваний, сопровождающихся дефицитом витаминов группы В: полинейропатии (диабетической, алкогольной), межреберная невралгия, невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника, шейный синдром, плече-лопаточный синдром, поясничный синдром, люмбагоишалгия. **Противопоказания. Ампулы:** гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам препарата. Тяжелые и острые формы декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период беременности и грудного вскармливания. Детский возраст. **Таблетки:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. Детский возраст (эффективность и безопасность применения препарата не исследованы). **Способ применения и дозы.** При выраженном болевом синдроме лечение начинают с внутримышечного введения (глубоко) 2 мл препарата, ежедневно в течение 5-10 дней и далее с переходом на более редкие инъекции (2-3 раза в неделю) в течение 2-3 недель. Затем по 1 таблетке 1-3 раза в сутки. Продолжительность курса – по рекомендации врача. **Условия хранения.** Таблетки хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Ампулы хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Для пациентов: допускается хранение препарата при температуре не выше 25 °С в течение 14 дней. В недоступном для детей месте. **Срок годности.** 2 года. **Условия отпуска.** По рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** ООО «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия. **Производитель:** Г.Л. Фарма ГмбХ, Австрия.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

RUS-NEU-NMV-NON-09-2022-3261

ООО «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка,  
д. 31, стр. 5. Тел./факс: +7 (495) 510-28-79.

**BAUSCH** Health