

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№3/21

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

Тиоктацид®

оригинальный препарат тиоктовой кислоты с уникальной фармакокинетикой таблеток БВ и с высоким профилем безопасности раствора для внутривенного введения^{1,2}



Тиоктацид® БВ – уникальная фармакокинетика таблеток в форме БВ, обеспечивающая терапевтическую концентрацию^{3,4}.

Тиоктацид® 600 Т – высокий профиль безопасности формы для в/в введения⁵.

Тиоктацид® 600 Т – содержит трометамоловую соль для минимизации побочных реакций¹.

Краткая инструкция по применению препарата Тиоктацид® Т

Регистрационный номер: П N014923/01
Торговое название препарата: Тиоктацид® 600Т. МНН или группировочное название: тиоктовая кислота.
Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения.
Показания к применению: диабетическая и алкогольная полинейропатия.
Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата. Беременность, период грудного вскармливания (отсутствует достаточный опыт применения препарата). Клинические данные о применении препарата Тиоктацид® 600 Т у детей и подростков отсутствуют, в связи с этим детям и подросткам препарат назначать нельзя.
Способ применения и дозы: препарат применяют внутривенно. Рекомендуемая доза при тяжелой полинейропатии составляет 1 ампула (600 мг) 1 раз в день в течение 2-4 недель. В дальнейшем пациента переводят на лечение препаратом Тиоктацид® БВ в дозе 600 мг (1 таблетка) в сутки. Внутривенное введение препарата следует проводить медленно (не быстрее 2 мл/мин). Возможно также внутривенное введение неразбавленного раствора с помощью шприца для инъекций и перфузора. В этом случае время введения должно составлять не менее 12 минут. Из-за чувствительности активного вещества к свету, ампулы следует извлекать из картонной упаковки непосредственно перед применением. Рекомендации по проведению инфузий: препарат Тиоктацид® 600 Т может применяться в виде инфузий в 0,9% растворе хлорида натрия (объем инфузии – 100-250 мл) в течение 30 минут. Инфузионный раствор следует защищать от света (например, обернув сосуд алюминиевой фольгой). Раствор для внутривенного введения, защищенный от света, годен в течение 6 часов.
Побочное действие: часто – при быстром внутривенном введении может наблюдаться повышение внутричерепного давления и затруднение дыхания, которые самостоятельно проходят.
Форма выпуска: раствор для внутривенного введения 25 мг/мл. По 24 мл раствора в ампулы темного стекла, гидролитического типа 1.
Условия хранения: хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Условия отпуска из аптек: по рецепту.
Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Тиоктацид® 600Т П N014923/01

Краткая инструкция по применению препарата Тиоктацид® БВ

Регистрационный номер: П N015545/01
Торговое название: Тиоктацид® БВ. МНН или группировочное название: тиоктовая кислота.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Показания к применению: диабетическая и алкогольная полинейропатия.
Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата. Беременность, период грудного вскармливания (отсутствует достаточный опыт применения препарата). Клинические данные о применении Тиоктацида® 600 БВ у детей и подростков отсутствуют, в связи с этим детям и подросткам препарат назначать нельзя.
Способ применения и дозы: препарат применяют внутрь. Рекомендуемая доза – 1 таблетка (600 мг) 1 раз в день. Препарат принимают натощак, за 30 минут до завтрака, не разжевывая, запивая водой. В тяжелых случаях лечение начинают с назначения Тиоктацида® 600 Т раствора для внутривенного введения в течение 2-х – 4-х недель, затем пациента переводят на лечение Тиоктацидом® БВ.
Побочное действие: часто – тошнота, головокружение.
Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг. По 30, 60 или 100 таблеток во флакон коричневого стекла.
Условия хранения: при температуре не выше 25°С, в недоступном для детей месте.
Условия отпуска из аптек: по рецепту.
Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Тиоктацид® БВ П N015545/01

На основании: Инструкция по применению. Номер: П N015545/01 -040220. Дата одобрения: 04.02.2020. Дата версии 21.06.2021.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тиоктацид.
2. ГРПС <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> 2021
3. Архипов В.В., Городецкая Г.И., Журавлева М.В. и др. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов тиоктовой кислоты. РМЖ. Медицинское обозрение. 2016;24(26):1788-1794.
4. Белоусов Ю.Б., Афанасьева Е.В., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полинейропатии. Качественная Клиническая Практика. 2011;(1):85-91.
5. Rosak C, Ziegler D, Mehnert H, Schmidt KH, Reichel G, Tetzloff W, Hermann R, Ruus P, Tritschler HJ, Ulrich H. Local tolerability of intravenously administered alpha-lipoic acid. MMW, 1994, 136, 10:142-146.

ООО «Майлан Фарма» (группа компании Viatrix), 109028, г. Москва, Серебрянская набережная, д. 29, БЦ «Серебряный Город», 9 этаж. Тел.: (495) 660 53 03.
лицензия ФС-99-02 – 007060 от 05.03.2019

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 3/21

СОДЕРЖАНИЕ

От редактора

Зависимость между болью и движением 3
Shannon L. Merkle, Kathleen A. Sluka, Laura A. Frey-Law

Обзоры

Клиническая эффективность инъекционных форм витаминов группы В
у пациентов пожилого возраста. 11
Данилов А. Б., Шугурова И. М.

Идиопатические синдромы лицевой боли 16
Christian Ziegeler, Thomas Beikler, Martin Gosau, Arne May

Мнение экспертов

Новый взгляд на нейропатическую боль. Фокус на диабетическую нейропатию. 23
Данилов А. Б., Шугурова И. М.

Конференции и конгрессы

Ключевая роль противовоспалительной терапии при «фасеточном синдроме».
Новая парадигма. 30
*По материалам образовательного мероприятия «Второй междисциплинарный online саммит iHealth»
на платформе MSDmed (24 октября 2020 г., Москва)*

Лекарства

Возможность и целесообразность использования анальгетика центрального действия
тапентадола в практике невролога 40
Данилов А. Б.

Боль и COVID-19

Смена целевого назначения нимесулида, мощного ингибитора
субъединицы V0AT1 рецептора SARS-CoV-2, для применения
в качестве терапевтического адъюванта COVID-19. 46
Mariafrancesca Scalise, Cesare Indiveri

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 ИД: 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:

127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Зависимость между болью и движением

(реферативный перевод)

Источник: J Hand Ther. Author manuscript; available in PMC 2021 January 01.

Shannon L. Merkle^{a, b}, Kathleen A. Sluka^a, Laura A. Frey-Law^a

^a Кафедра физиотерапии и реабилитологии, Университет Айовы, Айова-Сити, Айова, США

^b Кафедра военных нормативов, научно-исследовательский институт экологической медицины армии США, Натик, Массачусетс, США

Введение

Боль и движение — явления с универсальной значимостью, влияющие на опыт человека, и это влияние легко наблюдать. Клинически мы наблюдаем, что боль вызывает широкий диапазон двигательных адаптаций, от слабых двигательных компенсаций во время выполнения задания до полного избегания болезненных движений и / или активности [1]. Хотя боль является нормальной защитной реакцией на повреждение и потенциально вредные раздражители, длительные или дисфункциональные нервно-мышечные адаптации в ответ на боль могут способствовать потере работоспособности и переходу ряда болезненных состояний в хроническую форму. Альтернативно, движение (включая общую физическую активность) [2–6], индивидуальные программы упражнений [2, 6–10] и специфические упражнения на разработку двигательных навыков / функций [10–12]) часто назначают, чтобы помочь снизить боль и восстановить / улучшить функцию. Понимание зависимости между болью и движением может помочь найти лучшие подходы к лечению и реабилитации, способствующие восстановлению и снижающие риск дисфункциональных долговременных последствий для нервно-мышечных реакций. Таким образом, общая цель этой статьи — изучение взаимоотношений между болью и движением путем обсуждения основных теорий двигательного контроля, связанных с болью, на основании которых принимаются решения о лечении, наблюдаемой связи между движением и болью и имеющихся доказательств нервно-мышечных адаптаций при реакции на боль.

Гипотезы и теории нервно-мышечной адаптации, связанной с болью

Клинически боль часто является основным мотиватором обращения за медицинской помощью,

но часто также препятствием, мешающим придерживаться рекомендаций по физической активности [17, 18] (например, общих упражнений, индивидуальных программ упражнений и / или определенных упражнений на разработку двигательных навыков / функций). Кроме того, появляется все больше данных о различных мышечных изменениях, связанных с болью / травмой, включая атрофию, жировую инфильтрацию и фиброз [19]. В настоящее время есть 3 основные гипотезы, описывающие зависимость между движением / двигательным контролем и болью / травмой. Эти гипотезы подробнее описаны в работе Hodges [20], но их можно кратко изложить следующим образом: (1) недостаточное движение / нагрузка на ткани может привести к повреждению / боли [21–23], (2) фактическая или субъективная угроза повреждения / боли может отрицательно влиять или препятствовать двигательным реакциям на разных уровнях нервно-мышечной системы, и (3) изменение характера движений в ответ на повреждение / боль или субъективную угрозу повреждения / боли служит для защиты пораженной части тела (включая изменения движений в качестве заученной реакции на боль или условного рефлекса с движением даже в отсутствие болезненных раздражителей). Эти концепции могут перекрываться. Например, нервно-мышечная адаптация к боли может служить для защиты травмированной / болезненной конечности, но при этом приводит к недостаточной нагрузке на ткани и дальнейшей боли / повреждению. Каждое из этих взаимодействий между болью и двигательной функцией имеет разное значение для лечения, что подробнее обсуждается далее в разделе «Значение для клинической практики».

В настоящее время существует четыре основных класса теорий, помогающих объяснить взаимоотношения между болью / ноцицепцией и распро-

страненными двигательными реакциями: (1) теория порочного круга [24, 25], (2) теория торможения мышечной активности (ТТМА), (3) теория адаптации к боли [26] и (4) теория защитной реакции [1, 16, 27–29]. Так как эти теории могут прямо или косвенно повлиять на нашу клиническую практику, защиту интересов и образовательную деятельность, они заслуживают краткого рассмотрения.

Теория порочного круга

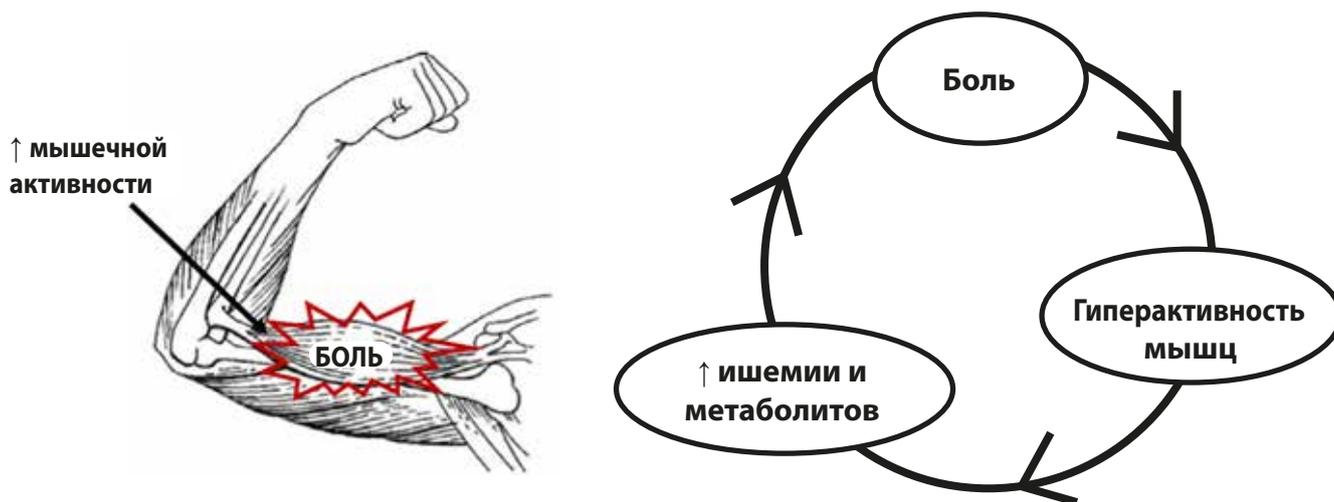
Теория порочного круга (рис. 1) предполагает, что боль приводит к постоянному повышению мышечной активности (т. е. мышечным спазмам), что ведет к ишемии и накоплению метаболитов, которые, в свою очередь, способствуют усилению боли и дисфункции [24, 25, 30, 31]. Эта теория утверждает, что накопление метаболитов стимулирует афферентные ноцицепторы (передающие болевые импульсы от периферических нервных окончаний) III группы (Аδ, слабо миелинизированные) и IV группы (С, немиелинизированные), что, посредством гамма-двигательных нейронов, ведет к повышению чувствительности мышечного веретена и рефлекторной мышечной скованности [32]. Триггерные точки [33], этиология нарушения височно-нижнечелюстного сустава у некоторых людей [34] и некоторые полученные в экспериментах на животных доказательства временного повышения активности челюстных

мышц при электромиографии [35, 36] согласуются с положениями теории порочного круга. Кроме того, в эту модель укладывается применение мышечных релаксантов при костно-мышечной боли, когда разрыв цикла мышечного напряжения может облегчить боль. Тем не менее, основные критические замечания к этой теории включают данные о разной реакции мышц челюсти человека при индуцированной боли [27, 29], снижение, а не повышение мышечной активности при некоторых состояниях с хронической болью и [26] данные, показывающие снижение активности головных болей напряжения независимо от электромиографической активности [37].

Теория торможения мышечной активности

Хотя у нее нет традиционного названия, теория о том, что боль снижает максимальную мышечную силу, широко признана, таким образом, мы будем называть ее просто ТТМА. Оценка мышечной силы в присутствии боли считается недостоверной из-за генерализованного торможения активности. Эту теорию поддерживают такие данные, как снижение максимального крутящего момента при сгибании и разгибании колена после экспериментальной индукции боли в колене (инъекции гипертонического раствора соли в поднаколенниковую жировую подушку [38]). Таким образом, ТТМА является прямой противоположностью теории порочного круга.

Теория порочного круга



Опосредовано спинномозговыми механизмами

Рис. 1. Теория порочного круга предполагает, что боль приводит к прогнозируемому повышению мышечной активности независимо от выполняемой задачи. Гиперактивность мышцы, в свою очередь, ведет к ишемии и накоплению метаболитов, что циклически усиливает боль. Анатомическое изображение руки взято из Wikimedia Foundation с разрешения Пирсона Скотта Форсмана.

Теория адаптации к боли

Теория адаптации к боли (рис. 2) предлагает как усиленные, так и заторможенные двигательные реакции в зависимости от их отношения к болезненной области, то есть в некоторой степени сочетает в себе теории порочного круга и ТТМА. То есть, агонисты (болезненные мышцы и мышцы, вызывающие болезненные движения) демонстрируют сниженную активность, тогда как мышцы-антагонисты (противоположные болезненным мышцам) демонстрируют повышенную мышечную активность [26]. Lund et al. [26] предположили, что по механизму прямой связи ноцицептивная афферентная информация сходится во вставочных нейронах II группы спинного мозга и ствола мозга, приводя к снижению мышечной силы; а также снижению амплитуды, скорости и перемещения болезненной части для предупреждения дальнейшей боли / повреждения.

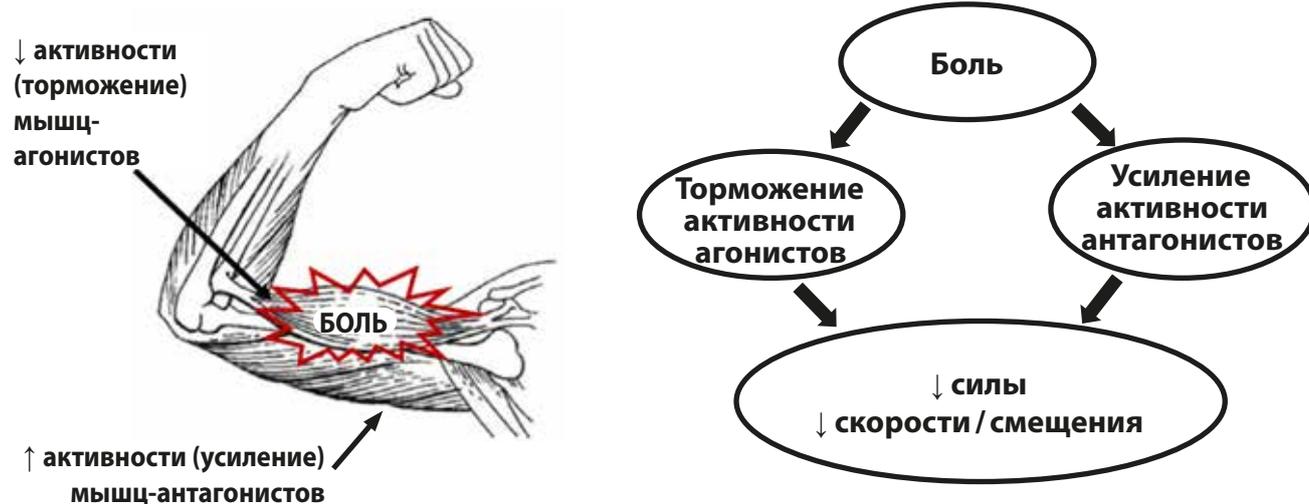
Теория адаптации к боли поддерживается данными о сниженной активности мышц-агонистов во время произвольных движений челюсти [39, 40], сниженной частоте разрядов двигательных нейронов во время болезненных сокращений мышц челюсти с постоянной силой [41], разной активности мышц-агонистов и антагонистов туловища [42, 43] и при динамических сокращениях мышц ног [44]. Однако эта теория не может в достаточной мере объяснить

многие другие отклонения, такие как возбуждающие и тормозящие постсинаптические потенциалы, возникающие в ответ на активацию мышечных афферентных волокон III и IV группы в экспериментах на животных [45]. Данные, показывающие подавление активности антагонистов и усиление активности агонистов при боли в челюсти [39], боли в поясничной области [46, 47] и в руке [48] противоречат этой модели. Кроме того, теория адаптации к боли не может объяснить явления привлечения новых двигательных нейронов в пределах группы двигательных нейронов при боли несмотря на сохранение силы [49, 50], и иногда сложно определить, какие мышцы являются агонистами или антагонистами при боли немышечного происхождения, например, при генерализованной боли в суставах.

Теория защитной реакции

Эта теория (рис. 3) представляет собой альтернативную, но собирательную модель, созданную для описания и объяснения наблюдаемой variability реакций нервно-мышечной системы на боль, которую не удастся полностью объяснить другими теориями [1, 27]. Два автора описали сходные положения этой модели, один назвал это современной теорией двигательной адаптации к боли [1], а другой — объединенной моделью адаптации к боли [28 29].

Теория адаптации к боли



Опосредовано механизмами спинного мозга и ствола мозга

Рис. 1. Теория адаптации к боли прогнозирует торможение мышечной активности мышц-агонистов в болезненной области с одновременным возбуждением безболезненных мышц-антагонистов. Анатомическое изображение руки взято из Wikimedia Foundation с разрешения Пирсона Скотта Форсмана.

Теория защитной реакции

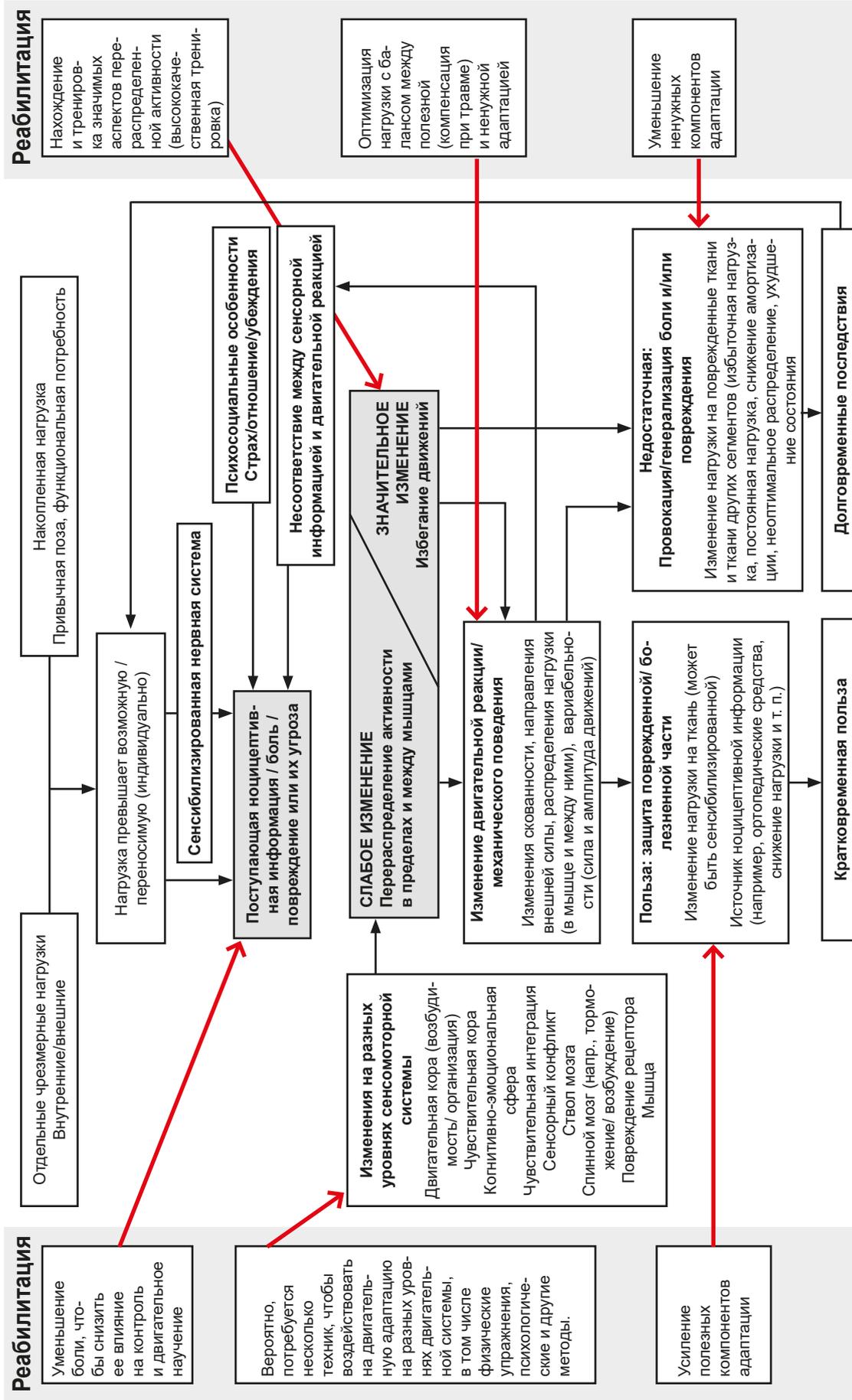


Рис. 3. Теория защитной реакции, в том числе (А) двигательная адаптация к боли и (В) значение для реабилитации. Различные изменения двигательных реакций могут иметь как положительные, так и дисфункциональные результаты, имеющие значение для лечения [1, 16].

Так как они очень сходны, мы будем называть этот подход теорией защитной реакции, сосредоточиваясь главным образом на современной теории двигательной адаптации к боли для краткости, так как она также охватывает положения объединенной модели адаптации к боли. Один из центральных принципов теории заключается в том, что кратковременные нервно-мышечные адаптации в ответ на боль служат для защиты болезненной или угрожаемой части тела, поэтому мы будем называть это теорией защитной реакции для простоты. Эта теория отличается от предыдущих трех теорий тем, что не является теорией прямой зависимости между болью и двигательной реакцией самой по себе, а предполагает, что общей целью любой двигательной реакции на боль является защита. Теория предполагает, что повреждение, боль или их угроза могут вызвать широкий ряд изменений двигательного поведения от легкого перераспределения активности в пределах мышц и между мышцами до избегания движений. Например, показано, что при боли мышца может сохранить силу, выводя из использования некоторые двигательные единицы и заново задействуя другие [50], что не поддерживает идею о генерализованном усилении или подавлении мышечной активности в соответствии с другими тремя моделями. Теория защитной реакции утверждает, что изменения в двигательных единицах (изменения силы и амплитуды движения, распределения нагрузки и т. п.) могут приносить реальную и / или кажущуюся кратковременную пользу, защищая пораженную часть тела от реальной или ожидаемой боли / повреждения [16, 27]. Однако эта модель признает, что те же адаптации, которые могут быть защитными в течение короткого времени, также могут иметь дисфункциональные долговременные последствия, способные ухудшить функцию и / или повысить риск дальнейшей боли / повреждения. Кроме того, эта теория допускает, что биопсихосоциальные факторы могут помочь объяснить индивидуальную вариативность двигательного поведения, так как потенциально влияют на нервно-мышечные реакции на нескольких уровнях нервной системы. Вариативность нервно-мышечных реакций на боль по-разному влияет на активность и функции [1] и имеет важные последствия для реабилитации.

Эти концепции дают дополнительную платформу для рассмотрения и / или изучения неоднородных нервно-мышечных адаптаций к боли.

Рефлекторные нервно-мышечные адаптации к боли

Несмотря на понимание, что переход от острой боли к хронической часто сопровождается изменениями в характере двигательной активации [51], вы-

сокая вариативность нервно-мышечных адаптаций при реакциях на боль затрудняет выявление дисфункциональных адаптаций и подбор соответствующих методов лечения. Рефлексы — один из типов двигательных реакций, которые могут измениться в присутствии боли. Рефлексы присутствуют на протяжении всей жизни и являются фундаментальными компонентами и неотъемлемой частью произвольных движений. Болевой рефлекс отдергивания (БРО) представляет особый интерес, так как вызывает эффективное координированное отдергивание конечности в ответ на болезненный раздражитель, тем самым, связывая боль и двигательные симптомы. Предполагалось, что усиленные БРО нижней конечности отражают чрезмерную возбудимость нервной системы при многих хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата [52]. Например, у больных остеоартритом коленного сустава обнаружен усиленный БРО по сравнению с не страдающими артритом [53, 54]. В соответствии с нашим растущим пониманием сложности нервно-мышечной системы, активность БРО характеризуется высокой приспособляемостью и подвергается влиянию ряда факторов, таких как, помимо прочего, выполнение заданий [55], боль [56], движение и мышечное напряжение [57], пол (у мужчин пороги выше), возраст (у взрослых пороги выше), неактивность и ожирение (более низкие пороги), а также лекарственные препараты [58].

Специфические упражнения / режимы физической активности и боль

Определить, какие из индивидуальных программ упражнений или заданий на разработку двигательных навыков / функций, основанные на доказательствах, помогут уменьшить боль, сложно. Однако в ряде исследований представлены доказательства эффективности физических упражнений в целом для облегчения боли [59–62]. Например, доказательства умеренного качества говорят в пользу укрепления лопаточно-грудных мышц и мышц верхних конечностей, а также упражнений на выносливость, для немедленного облегчения боли у людей с механической болью в шее [63]. Сходным образом, статико-динамические упражнения на укрепление шейных, лопаточных и грудных мышц и упражнения на выносливость могут облегчить боль и улучшить функцию по данным долговременного наблюдения за людьми с хроническими цервикогенными головными болями [63]. Кроме того, в обзоре 12 исследований сделано заключение, что включение эксцентрических упражнений в программу мультимодального лечения эффективно облегчает симптомы латерального эпикондилита и улучшает функцию [64]. Несмотря на улучшение методологии и качества

доказательств, остается много вопросов касательно индивидуальных программ упражнений / физической активности при различных болезненных состояниях. Таким образом, имеющиеся доказательства дают основания полагать, что людям с заболеваниями, сопровождающимися хронической болью, может потребоваться постоянное просвещение и клиент-ориентированный подход к подбору режима физической активности.

Объединенная модель двигательного контроля для подбора лечения

Один из подходов к персонализированной нефармакологической реабилитации для пациентов с болью основывается на объединенной модели двигательного контроля, недавно описанной Chimenti et al. [65]. Эта модель объединяет 4 теории двигательного контроля-реакции на боль описанные ранее, а также учитывает защитную природу любых двигательных адаптаций, что представлено в форме 4 вопросов для клиницистов, которые нужно рассмотреть при разработке плана лечения (рис. 4). В зависимости от индивидуализированной оценки каждого пациента клиницист может найти более эффективное решение проблемы неадекватных двигательных адаптаций, не играющих защитной роли (например, уменьшить спазмы или усилить деятельность мышц, активность которых снижена), которые могут быть

произвольными или рефлекторными (могут потребоваться разные стратегии лечения).

Немедленные и долговременные эффекты физической активности при боли

Привычка к физической активности приносит большую пользу здоровью, в том числе снижает риск хронических заболеваний и инвалидности по самым разным причинам [66–69]. Сходным образом, европейские эпидемиологические исследования подтверждают, что регулярная физическая активность способствует снижению частоты болей в спине [70] и костно-мышечной боли [71, 72], что дает основания предполагать пользу физической активности для профилактики болезненных нарушений. Кроме того, оценка чувствительности здоровых взрослых людей к боли показала сходные или сниженные значения у тех, кто регулярно занимался интенсивными физическими упражнениями [73]. Таким образом, физическая активность не всегда ведет к снижению чувствительности к боли у здоровых взрослых людей, но случаев повышенной чувствительности не наблюдалось.

Хотя даже единичное интенсивное занятие физическими упражнениями (аэробика, изометрические упражнения и упражнения с динамическим сопротивлением) способно систематически снизить восприятие экспериментальной боли у здоровых взрослых

Объединенная модель двигательного контроля и подбор лечения



Рис. 4. Объединенная модель двигательного контроля и подбора лечения предлагает рассмотреть эти 4 вопроса при определении оптимального способа контроля движений у пациентов с болью. С разрешения, из публикации Chimenti et al. [65].

людей [74], при хронической боли реакция на такие интенсивные упражнения часто смешанная [75–77]. При этом, при некоторых состояниях, сопровождающихся хронической болью, привычные упражнения или физическая активность приводят к улучшению функции и облегчению боли [60–62, 78–81]. Исследования на животных показывают сходное резкое повышение болевой чувствительности после резкой интенсивной физической нагрузки [82], но при этом регулярная физическая активность профилактирует развитие хронической боли [83]. Таким образом, резкое усиление боли при начале программы физических упражнений может стать препятствием для лечения, и его следует дифференцировать от долговременных хронических адаптаций, приносящих наибольшую пользу пациентам. Аналогия, которая может помочь объяснить эту нормальную, однако различающуюся реакцию на физические упражнения у пациентов — физические нагрузки и заболевание сердца. Резкие интенсивные упражнения могут вызвать стресс и ишемию, что может привести к стенокардии, однако если увеличивать интенсивность постепенно и заниматься регулярно, сердце укрепляется, что способствует улучшению состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем и, в конечном итоге, снижению стенокардии при физических нагрузках. С помощью этой аналогии пациенты смогут лучше понять необходимость в постепенном увеличении физической активности, чтобы в итоге достичь рекомендованного уровня активности — 30 минут умеренной физической активности в день, 5 дней в неделю, плюс 2 дня упражнений на укрепление мышц. Таким образом, при назначении лечения разных болезненных состояний необходимо различать реакцию на резкое повышение физической активности и пользу, связанную с привычными регулярными упражнениями / физической активностью.

Значение для клинической практики

Двигательные реакции характеризуются высокой способностью к адаптации, на них могут влиять различные механизмы на разных уровнях нервной системы, а также возможны индивидуальные различия, несмотря на сходные диагнозы. Например, механизмы боли, влияющие на восприятие боли человеком с острым повреждением костно-мышечной системы, значительно отличаются от тех, которые действуют при хроническом региональном болевом синдроме: на первый больше влияют периферические механизмы, тогда как на последний — центральные. Кроме того, то, что возникло как защитная двигательная реакция после острого повреждения (бездействие после травмы), может перейти в дезадаптивную двигательную реакцию (продолжающееся бездей-

ствие, несмотря на заживление периферических тканей). Следовательно, методы лечения необходимо подбирать индивидуально и учитывать как типы наблюдаемых двигательных реакций (является ли реакция защитной или дезадаптивной), так и переносимость интенсивной физической нагрузки пациентом при назначении упражнений. Например, если недостаточная нагрузка возникает из-за укорочения тканей в результате длительных мышечных спазмов, скованности и стремления щадить пораженный сустав, может потребоваться вмешательство, направленное на расслабление соответствующих мышц и безболезненные движения. Этого можно добиться различными способами, от постепенно увеличивающейся активности / движений параллельно с техниками обезболивания и виртуальных движений / зеркальной терапии до внешних форм защиты при необходимости (например, ортезов), позволяющих приблизить характер движений к нормальному. Со временем лечение можно расширить, включив стратегии тренировки соответствующей активации мышц для достижения более оптимальной нагрузки на ткани, упражнения на укрепление в случае функциональной слабости и / или общую физическую активность с целью снижения чувствительности к боли посредством центральных механизмов.

Выводы

Хотя признано, что нервно-мышечные адаптации могут возникнуть как реакция на боль, исследователи только начинают изучать значение и степень этих адаптаций. Кроме того, в большей части исследований оценивалась мускулатура нижних конечностей и туловища, и лишь в немногих исследованиях специально изучались двигательные адаптации верхних конечностей. Боль может вызвать широкий ряд двигательных изменений, от легких двигательных компенсаций во время выполнения заданий до мышечных спазмов и полного избегания болезненных движений и / или активности [1]. Клиницистам и исследователям пока неизвестны наиболее эффективные стратегии, позволяющие предотвратить дисфункциональные долговременные последствия изменений движения в результате боли. Улучшение методологии и качества доказательств (в том числе учет демографических и психологических переменных, потенциально осложняющих оценку) должно повысить эффективность лечения. Кроме того, будущие исследования, посвященные влиянию боли на рефлекторный и произвольный двигательный контроль верхних конечностей, помогут изучить эти концепции. Лучшее понимание в этих областях поможет улучшить стратегии лечения состояний с острой и хронической болью.

Литература

- Hodges PW, Smeets RJ. Interaction between pain, movement, and physical activity: short-term benefits, long-term consequences, and targets for treatment. *Clin J Pain* 2015;31:97–107.
- Andersen LL, Christensen KB, Holtermann A, et al. Effect of physical exercise interventions on musculoskeletal pain in all body regions among office workers: a one-year randomized controlled trial. *Man Ther* 2010;15:100–104.
- Vincent H, Zdziarski-Horodyski L, Wasser J. Chronic pain management in the obese patient: a focused review of key challenges and potential exercise solutions. *J Pain Res* 2015;8:63–77.
- Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006853.
- Scarvell J, Elkins MR. Aerobic exercise is beneficial for people with rheumatoid arthritis. *Br J Sports Med* 2011;45:1008–1009.
- Dong W, Goost H, Lin XB, et al. Treatments for shoulder impingement syndrome: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. *Medicine*. 2015;94:e510.
- Stasinopoulos D, Stasinopoulos I. Comparison of effects of eccentric training, eccentric-concentric training, and eccentric-concentric training combined with isometric contraction in the treatment of lateral elbow tendinopathy. *J Hand Ther* 2017;30:13–19.
- Rosa DP, Borstad JD, Pogetti LS, Camargo PR. Effects of a stretching protocol for the pectoralis minor on muscle length, function, and scapular kinematics in individuals with and without shoulder pain. *J Hand Ther* 2017;30:20–29.
- Bruder A, Taylor NF, Dodd KJ, Shields N. Exercise reduces impairment and improves activity in people after some upper limb fractures: a systematic review. *J Physiother* 2011;57:71–82.
- Marinko LN, Chacko JM, Dalton D, Chacko CC. The effectiveness of therapeutic exercise for painful shoulder conditions: a meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg* 2011;20:1351–1359.
- Long A, Donelson R, Fung T. Does it matter which exercise? A randomized control trial of exercise for low back pain. *Spine*. 2004;29:2593–2602.
- Mortensen P, Larsen AI, Zebis MK, Pedersen MT, Sjøgaard G, Andersen LL. Lasting effects of workplace strength training for neck/shoulder/arm pain among laboratory technicians: natural experiment with 3-year follow-up. *BioMed Res Int* 2014;2014:845851.
- Zhang X, Wenk HN, Honda CN, Giesler GJ Jr. Locations of spinothalamic tract axons in cervical and thoracic spinal cord white matter in monkeys. *J Neurophysiol* 2000;83:2869–2880.
- Institute of Medicine Report from the Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Impact of clinical and experimental pain on muscle strength and activity. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:475–481.
- Hodges PW. Pain and motor control: from the laboratory to rehabilitation. *J Electromyogr Kinesiol* 2011;21:220–228.
- Jack K, McLean SM, Moffett JK, Gardiner E. Barriers to treatment adherence in physiotherapy outpatient clinics: a systematic review. *Man Ther* 2010;15:220–228.
- Sandford FM, Sanders TAB, Lewis JS. Exploring experiences, barriers, and enablers to home- and class-based exercise in rotator cuff tendinopathy: a qualitative study. *J Hand Ther* 2017;30:193–199.
- Goutallier D, Postel JM, Bernageau J, Lavau L, Voisin MC. Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan. *Clin Orthop Relat Res* 1994;(304):78–83.
- Hodges PW. Motor control and pain In: Sluka KA, ed. *Mechanisms and Management of Pain for the Physical Therapist*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2016:67–81.
- Park I, Lee HJ, Kim SE, Bae SH, Byun CH, Kim YS. Which shoulder motions cause subacromial impingement? Evaluating the vertical displacement and peak strain of the coracoacromial ligament by ultrasound speckle tracking imaging. *J Shoulder Elbow Surg* 2015;24:1801–1808.
- Bleichert S, Renaud G, MacDermid J, et al. Rehabilitation of symptomatic atraumatic degenerative rotator cuff tears: a clinical commentary on assessment and management. *J Hand Ther* 2017;30:125–135.
- Sahrmann SBN. Update of concepts underlying movement system syndromes In: Sahrmann S, ed. *Movement System Impairment Syndromes of the Extremities, Cervical and Thoracic Spines*. St. Louis, MO: Mosby/Elsevier; 2011:1–34.
- Roland MO. A critical review of the evidence for a pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 1986;1:102–109.
- Travell J, Rinzler S, Herman M. Pain and disability of the shoulder and arm: treatment by intramuscular infiltration with procaine hydrochloride. *JAMA*. 1942;120:417–422.
- Lund JP, Donga R, Widmer CG, Stohler CS. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:683–694.
- Hodges PW, Tucker K. Moving differently in pain: a new theory to explain the adaptation to pain. *Pain*. 2011;152:590–598.
- Murray GM, Peck CC. Orofacial pain and jaw muscle activity: a new model. *J Orofac Pain* 2007;21:263–278. discussion 279–288.
- Peck CC, Murray GM, Gerzina TM. How does pain affect jaw muscle activity? The Integrated Pain Adaptation Model. *Aust Dent J* 2008;53:201–207.]
- Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain*. 1993;54:241–289.
- Graven-Nielsen T, Mense S. The peripheral apparatus of muscle pain: evidence from animal and human studies. *Clin J Pain*. 2001;17:2–10.
- Johansson H, Sojka P. Pathophysiological mechanisms involved in genesis and spread of muscular tension in occupational muscle pain and in chronic musculoskeletal pain syndromes: a hypothesis. *Med Hypotheses* 1991;35:196–203.
- Simons DG. Clinical and etiological update of myofascial pain from trigger points. *J Musculoskelet Pain*. 1996;4:93–122.
- Glaros AG, Burton E. Parafunctional clenching, pain, and effort in temporomandibular disorders. *J Behav Med* 2004;27:91–100.
- Cairns BE, Sessle BJ, Hu JW. Evidence that excitatory amino acid receptors within the temporomandibular joint region are involved in the reflex activation of the jaw muscles. *J Neurosci* 1998;18:8056–8064.
- Ro JY, Svensson P, Capra N. Effects of experimental muscle pain on electromyographic activity of masticatory muscles in the rat. *Muscle Nerve*. 2002;25:576–584.
- Rains JC. Change mechanisms in EMG biofeedback training: cognitive changes underlying improvements in tension headache. *Headache* 2008;48:735–736. discussion 736–737.
- Henriksen M, Rosager S, Aaboe J, Graven-Nielsen T, Bliddal H. Experimental knee pain reduces muscle strength. *J Pain*. 2011;12:460–467.
- Svensson P, Arendt-Nielsen L, Houe L. Sensory-motor interactions of human experimental unilateral jaw muscle pain: a quantitative analysis. *Pain*. 1996;64:241–249.
- Mongini F, Tempia-Valenta G, Conserva E. Habitual mastication in dysfunction: a computer-based analysis. *J Prosthet Dent* 1989;61:484–494.
- Sohn MK, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Inhibition of motor unit firing during experimental muscle pain in humans. *Muscle Nerve*. 2000;23:1219–1226.
- Zedka M, Prochazka A, Knight B, Gillard D, Gauthier M. Voluntary and reflex control of human back muscles during induced pain. *J Physiol*. 1999;520(pt 2):591–604.
- Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Sværer H, Svensson P. The influence of low back pain on muscle activity and coordination during gait: a clinical and experimental study. *Pain*. 1996;64:231–240.
- Graven-Nielsen T, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Effects of experimental muscle pain on muscle activity and co-ordination during static and dynamic motor function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;105:156–164.
- Kniffki KD, Schomburg ED, Steffens H. Synaptic effects from chemically activated fine muscle afferents on alpha-motoneurons in decerebrate and spinal cats. *Brain Res*. 1981;206:361–370.
- van Dieen JH, Selen LP, Cholewicki J. Trunk muscle activation in low-back pain patients, an analysis of the literature. *J Electromyogr Kinesiol* 2003;13:333–351.
- Hodges PW, Coppieters MW, MacDonald D, Cholewicki J. New insight into motor adaptation to pain revealed by a combination of modelling and empirical approaches. *Eur J Pain*. 2013;17:1138–1146.
- Ervilha UF, Arendt-Nielsen L, Duarte M, Graven-Nielsen T. The effect of muscle pain on elbow flexion and coactivation tasks. *Exp Brain Res* 2004;156:174–182.
- Tucker KJ, Hodges PW. Motoneuron recruitment is altered with pain induced in non-muscular tissue. *Pain*. 2009;141:151–155.
- Tucker K, Butler J, Graven-Nielsen T, Riek S, Hodges P. Motor unit recruitment strategies are altered during deep-tissue pain. *J Neurosci* 2009;29:10820–10826.
- Madeleine P, Mathiassen SE, Arendt-Nielsen L. Changes in the degree of motor variability associated with experimental and chronic neck-shoulder pain during a standardised repetitive arm movement. *Exp Brain Res* 2008;185:689–698.
- Lim ECW, Sterling M, Stone A, Vicenzino B. Central hyperexcitability as measured with nociceptive withdrawal reflex threshold in chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Pain*. 2011;152:1811–1820.
- Courtney CA, Lewek MD, Witte PO, Chmell SJ, Hornby TG. Heightened flexor withdrawal responses in subjects with knee osteoarthritis. *J Pain*. 2009;10:1242–1249.
- Courtney CA, Witte PO, Chmell SJ, Hornby TG. Heightened flexor withdrawal response in individuals with knee osteoarthritis is modulated by joint compression and joint mobilization. *J Pain*. 2010;11:179–185.
- Vila-Cha C, Hassanlouei H, Farina D, Falla D. Eccentric exercise and delayed onset muscle soreness of the quadriceps induce adjustments in agonist-antagonist activity, which are dependent on the motor task. *Exp Brain Res* 2012;216:385–395.
- Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res* 1979;179:61–68.
- Serrao M, Pierelli F, Don R, et al. Kinematic and electromyographic study of the nociceptive withdrawal reflex in the upper limbs during rest and movement. *J Neurosci* 2006;26:3505–3513.

Полный список литературы см. на сайте logospress.ru

Клиническая эффективность инъекционных форм витаминов группы В у пациентов пожилого возраста

А. Б. Данилов, проф. кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

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

Люди старшего возраста — быстро растущая социально-демографическая группа, составляющая пятую часть населения нашей страны. К 2025 г. численность людей старше 60 лет на планете превысит один миллиард [1]. Перед человечеством возникает острая необходимость разностороннего улучшения качества жизни пожилых людей для обеспечения их здорового и активного долголетия. Успехи в решении этого вопроса первостепенной важности принесут несомненную пользу каждому представителю старшей возрастной группы, его ближайшему окружению, и снизят нагрузку на мировую систему здравоохранения. В комплексе мер, направленных на улучшение качества жизни нашего старшего поколения, доступным и эффективным является применение витаминных комплексов, которые играют роль геропротекторов, воздействуя на различные звенья биохимических процессов в норме и при патологии [2].

Если бы молодость знала...
Если бы старость могла...

СОЦИАЛЬНО-ФИЛОСОФСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ

Феномен старения необходимо рассматривать как этап в духовном развитии личности, связанный с выполнением важных социальных функций и реализации накопленного потенциала. В некотором смысле это противоречит обывательскому мировоззрению современного общества, которое характеризуется гедонистической установкой на существование «здесь и сейчас», культом молодости и склонностью к геронтофобии. Но сиюминутный отказ признавать тотальное существование этого феномена не позволит избежать каждому из нас прохождение этого этапа.

Проблеме старости уделялось внимание в трудах многих философов: Конфуция, Лао Цзы, Демокрита, Эпикура, Платона, Аристотеля, Ф. Бэкона, А. Шопенгауэра, А. Камю, К. Ясперса, Ж.-П. Сартра, М. Хайдеггера, А. Швейцера. Старение является закономерным

процессом — это не убыль креативной энергии молодости, а этап в жизни, связанный с созданием необходимых условий для систематизации и упорядочивания накопленного культурного наследия, которое необходимо в лучшем виде передать следующему поколению со всей ответственностью за результаты своей деятельности. Известный немецкий психолог Э. Эриксон, проживший 92 года, охарактеризовал старость как «зрелость ума», «обдуманность суждений» и «глубокое всеобъемлющее понимание» [3].

ПОРТРЕТ КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ И ПАТОЛОГИЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

На базе кафедры поликлинической терапии Ставропольского государственного медицинского университета было проведено исследование состояния здоровья 137 пациентов в возрасте от 60 до 90 лет. В исследовании было выделено 2 группы: 1-я группа — лица, сохранившие свою трудовую деятельность (29) и 2-я группа — неработающие паци-

енты (108). Участникам было предложено ответить на вопросы анкеты для выявления основных причин снижения качества жизни и трудоспособности. Анализ итогов опроса продемонстрировал следующие результаты: лидирующую позицию традиционно заняли заболевания сердечно-сосудистой системы — 56,3 %. Далее, по степени значимости, пациенты указывали на проблемы с опорно-двигательным аппаратом — 48,3 %, патологию бронхо-легочной системы — 47,6 %, заболевания желудочно-кишечного тракта — 28,3 %, нейродегенеративные заболевания — 7,8 %. У большинства участников исследования было выявлено сочетанное проявление симптомов двух и более заболеваний, свидетельствующее о коморбидности [1].

Экстраполяция полученных данных на общую ситуацию с состоянием здоровья старшей возрастной группы населения нашей страны позволяет предположить, что практически каждый второй представитель этой группы страдает патологией опорно-двигательного аппарата с сопутствующими заболеваниями, которая обычно сопровождается болевым синдромом различной интенсивности и локализации. И именно боль побуждает пациента обратиться к врачу, перед которым стоит задача предложить рациональную фармакотерапевтическую схему лечения основного и сопутствующих заболеваний с гарантией эффективного обезболивания. И здесь особое внимание необходимо обратить на профиль безопасности назначаемых препаратов, соотнести пользу и риск, так как коморбидность всегда влечет за собой полипрагмазию, и, как следствие, высокую вероятность развития побочных эффектов, которые могут быть критичны для пожилого пациента.

На симпозиуме «Диета и витамины для всех: за и против» в рамках Ассамблеи Здоровая Москва XVIII (16–19 января 2020 г.) была озвучена проблема дефицита витаминов у 50 % пожилых людей. Наиболее часто в рационе питания у людей старше 65 лет встречается недостаточное потребление витамина В₁ (50 % мужчин и 40 % женщин). Возрастная слабость жевательной мускулатуры, недостаточная активность слюнных желез стоматологические проблемы — этот комплекс факторов приводит к отказу от многих твердых продуктов, которые являются источниками белка и витаминов группы В. Изменение структуры слизистой оболочки желудка сопровождается снижением синтеза соляной кислоты, пепсина и внутреннего фактора Касла, что влечет за собой нарушение переваривания и усвоения белка. На основании приведенных данных портрет каждого второго коморбидного пациента пожилого возраста дополняется такой важной деталью как витаминно-дефицитное состояние.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В: ТИАМИН, ПИРИДОКСИН, ЦИАНОКОБАЛАМИН

- Витамин В₁ (тиамина гидрохлорид) играет ключевую роль в метаболизме углеводов и процессах генерации энергии в клетках организма. При дефиците витамина В₁ нарушается деятельность различных отделов нервной системы и скелетных мышц
- Витамин В₆ (пиридоксин) необходим для синтеза нейромедиаторов и поддерживает обменные процессы в нервной ткани
- Витамин В₁₂ (цианокобаламин) участвует в синтезе миелиновой оболочки нервных клеток, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, регулирует нуклеиновый обмен в синергизме с фолиевой кислотой

Витамины — катализаторы всех биохимических процессов в клетке, они участвуют в процессе синтеза нейромедиаторов и регуляции тонуса паравертебральных мышц. Дефицит витаминов является патогенетическим фактором развития дегенеративно-дистрофических изменений в тканях опорно-двигательного аппарата. При спинальных болевых синдромах повышается потребность в витаминах группы В, что, в свою очередь, способствует усугублению витаминной недостаточности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

Многолетние клинические наблюдения и результаты экспериментальных исследований подтверждают анальгетическую эффективность витаминов группы В. Механизм обезболивания связан с подавлением синтеза и блокированием действия медиаторов воспаления, уменьшением ноцицептивной активности в нейронах задних рогов и таламусе, усилением норадренергической и серотонинергической антиноцицепции [1].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Мауро и соавт. [5] была оценена эффективность и безопасность внутримышечного введения 1000 мкг витамина В₁₂ у 60 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с болью в нижней части спины. Пациенты имели подтвержденный анамнез боли в спине продолжительностью от 6 мес до 5 лет с оценкой интенсивности по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) не менее 6 баллов. Первичная конечная точка эффективности оценивалась по ВАШ и опроснику Disability Questionnaire (DQ). Вторичной точкой эффективности было применение парацетамола. Результаты исследования

продемонстрировали статистически значимую разницу в снижении интенсивности болевого синдрома и улучшение двигательных функций в группе терапии витамином В₁₂ по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$ и $p < 0,0002$, соответственно). Потребление парацетамола оказалось значительно выше в группе плацебо, чем в группе активного лечения ($p < 0,0001$) [5].

Аналогичные данные, подтверждающие обезболивающую эффективность инъекционной формы витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг, получены независимыми коллективами авторов в более чем 90 работах. Особое внимание необходимо обратить на предпочтительность внутримышечного введения, которое обеспечивает более быстрый и стойкий эффект у пациентов с острым болевым синдромом, выраженным витаминным дефицитом и тяжелой неврологической симптоматикой [6].

Решающее значение в эффективности лечения играет корректно выбранная дозировка. По данным Мауро и соавт., при сравнении различных схем применения витамина В₁₂ было показано, что ежедневные инъекции 1000 мкг цианокобаламина вызывали снижение хронической боли в нижней части спины на 80 %, тогда как инъекции 3 раза в неделю 500 мкг метилкобаламина привели к снижению боли примерно на 30 % [7–9]. В экспериментальных работах и клинических исследованиях было показано, что комплекс В₁ + В₆ + В₁₂ обладает более выраженным обезболивающим действием, чем монотерапия В₁, В₆ или В₁₂ [10]. Суммируя представленные данные, можно сделать вывод, что курсовое использование комплекса В₁ + В₆ + В₁₂ в виде ежедневных инъекций окажет наибольшее выраженное обезболивающее действие.

В российской клинической практике хорошо зарекомендовал себя препарат Мильгамма (Woerwag Pharma, Германия), зарегистрированный в виде инъекционной лекарственной формы для глубокого внутримышечного введения. Ампула объемом 2 мл содержит 100 мг тиамин гидрохлорида (В₁), 100 мг пиридоксина (В₆), 1000 мкг цианокобаламина и 20 мг лидокаина для комфортного обезболивания места инъекции. При выраженном болевом синдроме для максимально быстрого достижения терапевтической концентрации препарата в крови лечение целесообразно начинать с 2,0 мл ежедневно в течение 5–10 дней. После купирования острой фазы рекомендуется поддерживающая терапия — 2–3 инъекции в неделю в течение 2–3 недель. Как правило, у большинства пациентов клиническое улучшение наступает в первые 3–4 дня после начала лечения, а поддерживающая терапия обеспечивает длительный период ремиссии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ МИЛЬГАММА У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА С НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В СПИНЕ

Клинический случай

Пациент М., 70 лет, инженер на пенсии, ведет занятия по физике и математике с абитуриентами, поступающими в технические ВУЗы, вдовец, имеет 2 детей и 5 внуков. В анамнезе — «аспириновая» язва (противопоказание к назначению НПВП).

Жалобы: на ноющие, тянущие и выкручивающие боли в поясничном отделе позвоночника и ягодичной области, больше справа (6–7 баллов по ВАШ). Боли усиливаются при перемене положения тела, вставании с кровати / стула и уменьшаются после отдыха в положении лежа. Нарушение сна (сложно заснуть из-за боли в спине). Боль в спине появилась пару дней назад после неловкого движения (поскользнулся на мокром полу).

Жалобы при активном расспросе: на ощущение скованности, неинтенсивной (до 2–3 балла по ВАШ) боли в области поясницы, усиливающиеся к концу дня, и, как правило, проходящие после ночного сна. Это периодически беспокоит последний год. Рассеянность, замедленность, в процессе занятий стал не успевать предоставить ученику весь запланированный материал; сложно концентрироваться. Указанные явления с разной степенью выраженности возникают последние 2–3 года.

Соматический статус: ожирение.

Неврологический статус: сколиоз, напряжение длинных мышц спины. При пальпации паравертебральных мышц в поясничном отделе позвоночника отмечается напряжение и болезненность. Движения в поясничном отделе позвоночника ограничены во всех направлениях из-за боли. Сила во всех группах мышц вполне достаточная, но при этом несколько затруднено исследование силы в проксимальных отделах правой ноги из-за усиления боли. Рефлекторных, чувствительных координаторных и тазовых нарушений нет.

Нейропсихологическое тестирование: сознание ясное, контактен, правильно ориентирован в пространстве и времени. Легкое нарушение памяти по неспецифическому типу. Нарушений интеллекта, мышления, праксиса, гнозиса нет.

Обследование: клинические анализы крови и мочи, коагулограмма — норма.

Биохимический анализ крови: КА — 3,71, Х общ. — 5,8 ммоль/л, ЛПВП — 1,19 ммоль/л, ЛПОНП — 2,12 ммоль/л, ЛПНП — 3,62 ммоль/л, триглицериды — 3,08 ммоль/л.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника — протрузии межпозвонковых дисков L3 — L4, L4 — L5, L5 — S1, спондилартроз на всех уровнях.

МРТ головного мозга (1,5 Тесла): в T2 режиме единичные гиперинтенсивные и в T1 режиме гипоинтенсивные очаги в белом веществе головного мозга.

Дуплексное исследование брахецефальных и интракран-х артерий: гемодинамически незначимый, нестенозирующий атеросклероз ВСА (справа 20 %, слева 25 % просвета, кровотоков удовлетворительный. Комплекс «интима-медиа» до 1,1 мм.

Диагноз: Дорсалгия (М. 54.6). Ожирение. Гиперлипидемия (E78). Церебральный атеросклероз (167.2). Хроническая ишемия головного мозга 1 ст. (Другие цереброваскулярные болезни 167). Синдром легких когнитивных нарушений.

Рекомендовано:

1. Соблюдение поведенческих рекомендаций (диета, умеренная физическая нагрузка).
2. Регулярный прием лекарственных средств из группы статинов.
3. Мильгамма в/м 2 мл утром в течение 10 дней.
4. Повторный прием через 10 дней.

Повторный прием через 10 дней:

На фоне лечения М. отмечает существенное снижение интенсивности боли (до 2–3 баллов по ВАШ), меньший дискомфорт и менее выраженный болевой синдром при перемене положения тела, нормализацию ночного сна. На 5 день терапии М. смог вернуться к обычному графику занятий. Однако рекомендованные методы нефармакологического лечения еще не использовал.

Рекомендовано:

1. Соблюдение поведенческих рекомендаций (диета, умеренная физическая нагрузка).
2. Регулярный прием лекарственных средств из группы статинов.
3. Поддерживающая терапия — Мильгамма в/м 2 мл утром 3 раза в неделю в течение 3 недель.
4. Повторный прием через 3 мес.

Повторный прием через 3,5 мес:

М. похудел на 5 кг, соблюдает диету, старается не менее 2 раз в неделю заниматься лечебной

физкультурой, ежедневно ходит не менее 30 мин. За 3 мес обострения болевого синдрома не возникло. Практически не беспокоит скованность в области поясницы даже на фоне длительной активности. Отмечает улучшение трудоспособности, настроения и активности в повседневной жизни, высказывает удовлетворенность проводимым лечением.

Рекомендовано:

1. Соблюдение поведенческих рекомендаций (диета, умеренная физическая нагрузка).
2. Регулярный прием лекарственных средств из группы статинов.
3. При обострении боли в спине — Мильгамма в/м 2 мл утром в течение 5 дней
4. Повторный прием при необходимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адьювантная обезболивающая терапия витаминными комплексами на фоне возрастного дефицита витаминов и при наличии сопутствующих заболеваний у пациентов старшей возрастной группы зарекомендовала себя как эффективная и безопасная стратегия купирования болевых синдромов. Есть все основания рекомендовать к широкому клиническому применению препараты, содержащие комплекс витаминов группы В, у пожилых пациентов с подтвержденной патологией опорно-двигательного аппарата. Комплексное воздействие на различные звенья патогенеза выявленного заболевания обеспечивает клинический успех лечения и гарантирует улучшение показателей качества жизни по многим параметрам у этой категории больных.

Литература

1. Анализ факторов риска у лиц пожилого и старческого возраста, влияющий на активную трудовую деятельность Н.В. Агранович, А.С. Анопоченко, С.А. Кнышова. Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь.
2. Геропротекторы: современное состояние, принципы классификации и механизмы действия В.И. Донцов. ФГУ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН.
3. Социально-философские аспекты старения. И.С. Ващенко, Э.Р. Фахрудинова, А.Г. Чебан ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ, г. Саратов.
4. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управляя болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС, 2012.
5. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B₁₂ in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2000 May-Jun;4 (3): 53–8.
6. Шавловская О.А. Использование витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(9): 118–123.
7. Buesing S. et al. Vitamin B₁₂ as a Treatment for Pain. PainPhysician 2019; 22:E45-E52.
8. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B12 in lowback pain: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur Rev MedPharmacol Sci 2000; 4:53–58.
9. Chiu CK, Low TH, Tey YS, Singh VA, Shong HK. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: A randomised controlled trial. Singapore Med J 2011; 52:868–873.
10. Данилов А.Б. Витамины группы «В» в лечении боли. Журнал Manage Pain. 2016; № 4: 31–34.



Мильгамма®

Мильгамма® –
ко-анальгетик
оригинального
немецкого качества
для усиления
действия НПВП



- Значимо снижает боль с первого дня²
- Снижает курсовую потребность в НПВП в 2 раза³
- В 2 раза больше пациентов полностью избавились от боли²
- Лидокаин делает инъекцию в 2 раза более комфортной⁴

- Увеличивает эффективность терапии до 97%⁵
- Для восстановления нужно время: курс от 4 недель⁶

РЕКОМЕНДОВАННАЯ СХЕМА ТЕРАПИИ



1. № 1 у неврологов среди витаминов группы В в инъекциях. Данные Prindex Comcon, 1 квартал 2021. 2. В рамках комбинированной терапии. Данилов А. Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? РМЖ. 2008; спецвыпуск Болевой синдром:35. 3. Calderon-Ospina C., Nava-Mesa M., Arbelaez Ariza C. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. Pain Med. 2020 Apr, 21(4):766-781. 4. Hayward C.J. et al. Investigation of Bioequivalence and Tolerability of Intramuscular Ceftriaxone injections by Using 1% Lidocaine, Buffered Lidocaine, and Sterile Water Diluents. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Feb;40(2):485-487. 5. Суммарное количество пациентов с «хорошим» и «умеренным» эффектом после 4-х недель нейротропной терапии Мильгамма композитум. РМЖ; 2016; 26: 1650-1656. 6. Более 90% неврологов назначают препарат курсом от 4 недель. Баринов А. Н., Махинов К. А., Комарова О. А. Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения МИНЕРВА (Мильгамма при заболеваниях ЦНС и Альцгеймерских синдромах) РМЖ; 2016; 26: 1650-1656. Мильгамма® РУ П N012551/02. Мильгамма® композитум РУ П N012551/01

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Дистрибьютор в РФ и организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «Верваг Фарма», 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3 корп. 4. Тел.: +7 (495) 382-85-56
www.woerwagpharma.ru



Идиопатические синдромы лицевой боли. Обзор и клиническое значение (реферативный перевод)

Источник: Deutsches Ärzteblatt International. Dtsch Arztebl Int 2021; 118: 81–7

Christian Ziegeler, Thomas Beikler, Martin Gosau, Arne May

Университетский медицинский центр Гамбурга-Эппендорфа, Гамбург, Германия

Пациенты с лицевой болью обращаются за медицинской помощью к врачам разных специализаций и с разной степенью профессионализма в диагностике и лечении. В связи с историей и локализацией боли многие пациенты с лицевой болью обращаются к стоматологу, как вначале, так и на своем дальнейшем пути по медицинским учреждениям [1, 2]. У большинства пациентов лицевая боль имеет зубную этиологию, и обращение к специалисту-стоматологу — правильное решение; он может также направить пациентов с другими морфологическими отклонениями к соответствующему специалисту смежной области, например, к отоларингологу в случае хронического синусита. Как и в случае головной боли, этот тип лицевой боли по определению является вторичным и, следовательно, его надо рассматривать как предупредительный симптом, указывающий на основную патологию. Общая черта этих симптомов заключается в том, что часто они требуют инвазивного лечения.

Однако, несмотря на очень сходные или даже идентичные симптомы, в некоторых случаях все попытки диагностировать окончательные физические причины в ротовой полости или за ее пределами остаются безуспешными. Такой тип боли не выполняет предупредительной функции и сам по себе является актуальной проблемой здравоохранения (первичная боль). На начальном этапе таких пациентов следует лечить консервативно. В качестве примера в таблице показаны демографические и клинические особенности 411 пациентов с лицевой болью (средний возраст $52 \pm 15,3$ года, 72 % женщин) клиники головной и лицевой боли при университетском медицинском центре Гамбурга-Эппендорфа в Гамбурге, Германия.

Несмотря на то, что правильный диагноз необходим для успешного лечения и профилактики ненужных вмешательств, выявить таких пациентов в кли-

нической практике бывает сложно. Хотя диагноз можно поставить, просто задав несколько вопросов при сборе анамнеза (рис.), стоматологи находятся в сложном положении из-за недостатка доступных на месте специалистов по лечению лицевой боли, не относящейся к зубной, с которыми они могли бы непосредственно связаться.

Введение первой международно признанной системы классификации лицевой боли, Международной классификации челюстно-лицевой боли (International Classification of Orofacial Pain; ICOP), в начале 2020 г [3], призвано облегчить стандартизованную научную оценку синдромов лицевой боли и проложить дорогу к более глубокому пониманию этих нарушений в будущем. Структура и содержание классификации близки к успешно применяемой международной классификации нарушений, сопровождающихся головной болью (ICHD-3) [4]. ICOP различает шесть групп лицевой боли (блок 1).

Далее мы кратко описываем наиболее распространенные синдромы лицевой боли, имеющие клиническую значимость, относящиеся к группам ICOP 4–6.

ПРИСТУПООБРАЗНЫЕ СИНДРОМЫ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Первичные синдромы головной боли, такие как кластерная головная боль и мигрень [5], хорошо известны. Менее известна группа синдромов лицевой боли, диагностика и лечение которых вызывает неуверенность у практикующих врачей, в частности, лицевые варианты первичных головных болей [6, 7]. Для этих редких болевых синдромов характерно то, что они локализируются исключительно в области лица, например, щеки или нижней челюсти, ниже орбитомеатальной линии [8]. В остальном они очень похожи на соответствующие типы головной боли, такие

Таблица. Характеристики 411 пациентов с лицевой болью, обратившихся в клинику головной и лицевой боли при университетском медицинском центре Гамбурга-Эппендорфа*

Диагнозы	
Постоянная идиопатическая лицевая боль (ПИЛБ)	32,4 %
Невралгия тройничного нерва	27,0 %
Невропатическая лицевая боль	20,9 %
Прочее (например, головные боли в области лица)	19,7 %
Число обращений к врачу исключительно по причине лицевой боли за последние 12 месяцев	
> 10	49,6 %
1–10	37,5 %
0	12,7 %
К каким врачам обращались в связи с лицевой болью?	
Стоматолог	87,8 %
Врач общей практики	77,9 %
Невролог	76,6 %
Отоларинголог	59,6 %
Специалист по лечению боли	35,0 %
Предыдущие методы лечения в связи с болью	
Удаление зубов	45,3 %
Обработка каналов зубов	50,0 %
Удаление верхушки зуба	32,2 %
Прочее (например, наложение фиксаторов, замена зубных протезов, шлифовка)	39,0 %
Оплата в частном порядке	
Да	59,7 %
Нет	40,3 %
Примерный размер оплаты в частном порядке	
Среднее	7360,90 евро
Медиана	3000 евро
Максимум — минимум	100–200 000 евро

*Возможен выбор нескольких пунктов.

как мигрень или кластерные головные боли, по особенностям своего возникновения, сопутствующим симптомам и лечению. Таким образом, лицевая мигрень проявляется, кроме типичных приступов длительностью от 4 до 72 ч, связанными вегетативными симптомами, тогда как, например, приступы лицевой кластерной боли длятся от 15 минут до 3 ч и сопровождаются типичными автономными симптомами. В новой классификации ICOP им отведена отдельная глава [3]. Важные и распространенные примеры синдромов такого типа включают лицевую мигрень (2,3 % всех случаев мигрени) и кластерную лицевую боль (14,8 % всех случаев кластерной головной боли) [6]. Однако, в принципе, все синдромы первичной головной боли, включая редкие тригеминальные автономные цефалгии и первичную колющую головную боль, могут проявляться также (или даже исключительно) лицевой болью [9, 10]. В нашей собственной выборке пациентов пропорция пациентов с болью, иррадиирующей в лицо, составляет примерно 10 % (табл.).

Обычно пациенты жалуются на приступы боли в зубах, верхней или нижней челюсти. Ключевым критерием является то, что лицевая боль возникает приступами, по длительности сходными с приступами мигрени (4–72 ч) или кластерных болей (30–180 мин). У большинства пациентов наблюдаются те же сопутствующие симптомы, что у пациентов с соответствующей головной болью; однако у пациентов с лицевой мигренью фактически никогда не бывает ауры, а у пациентов с приступами кластерной лицевой боли связанные тригеминальные автономные симптомы значительно менее интенсивны [6].

Остается неясным, что представляют собой синдромы лицевой боли, проявляющиеся исключительно приступообразно: головную боль, «сместившуюся» на вторую и третью ветви тройничного нерва, или фактически отдельные синдромы [11]. Но определено, что существуют некоторые различия между головным и лицевым вариантами болезненного синдрома и что лицевая локализация боли редка, но возможна. Как практическое правило для клиницистов, лечение этих синдромов должно быть аналогичным лечению соответствующей головной боли, и такой подход обычно эффективен [6] (рис. 1, блок 2).

ПОСТОЯННАЯ ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЛИЦЕВАЯ БОЛЬ

В отличие от лицевой боли, описанной выше, постоянная идиопатическая лицевая боль (ПИЛБ) представляет собой хроническую боль. Механизмы, лежащие в основе ПИЛБ, плохо поняты [12]. Это нарушение характеризуется постоянной болью в лице и / или зубах, иногда колеблющейся

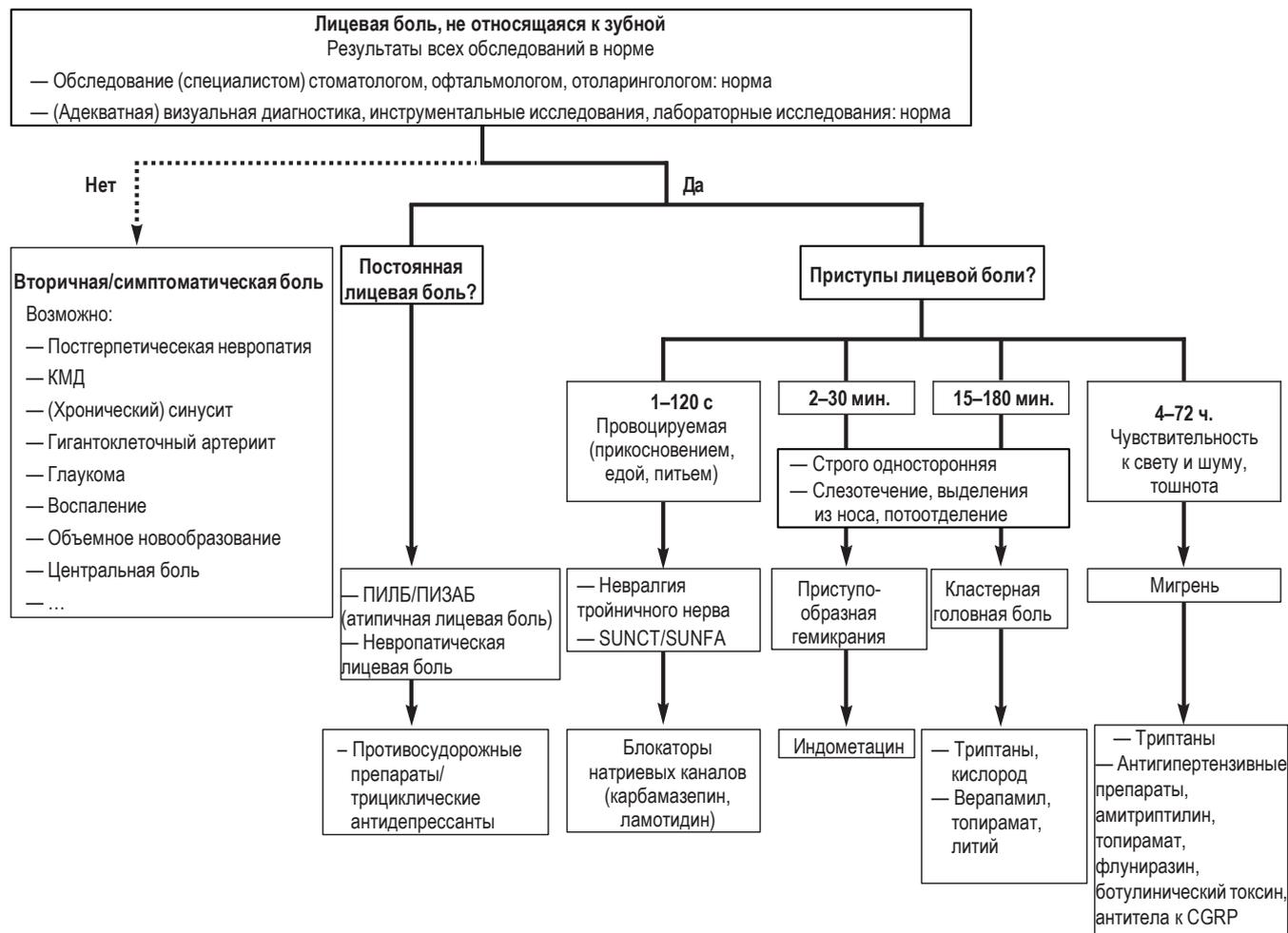


Рис. 1. Схема сбора анамнеза для пациентов с первичной / идиопатической лицевой болью

КМД — краниомандибулярная дисфункция; CGRP — пептид, родственник гена кальцитонина; ПИЛБ — постоянная идиопатическая лицевая боль; ПИЗАБ — постоянная идиопатическая зубо-альвеолярная боль; SUNCT — кратковременные приступы односторонней боли с инъекированием конъюнктивы и слезотечением; SUNFA — кратковременные приступы односторонней боли с автономными симптомами.

по интенсивности в течение дня, без объективно идентифицируемых неврологических нарушений. Ранее ПИЛБ была известна под названием *атипичная лицевая боль*. Термин «атипичная» был впервые применен в 1924 г., чтобы дифференцировать это состояние от невралгии тройничного нерва с «типичными» приступами режущей боли [13]. Хотя эпидемиологических данных недостаточно, вероятно, что ПИЛБ является редким заболеванием. Исследование в Дании показало частоту ПИЛБ 4,4 (95 % доверительный интервал: [3,2; 5,9])/100000 пациенто-лет [14]. Популяционное исследование в Эссене, Германия показало, что частота развития в течение жизни составляет 0,03 % [15]. В целом, женщины страдают значительно чаще мужчин, составляя от 75 % до 90 % случаев [14, 16]. В большинстве случаев диагноз впервые ставится в возрасте от 30 до 60 лет [16].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЛБ

Большинство пациентов с ПИЛБ испытывают боль на протяжении дня. Лишь небольшое число пациентов сообщают, что боль прекращается на более длительное время. Ночью боль обычно не мешает сну, и некоторые пациенты сообщают, что боль отсутствует короткое время после пробуждения (обычно ≤ 30 минут), после чего возвращается. Сначала боль охватывает одну сторону лица, однако в последующем, по мере развития заболевания, может стать двухсторонней, и максимальная интенсивность обычно наблюдается в области щек и верхней челюсти. Боль также может иррадиировать в нижнюю челюсть, затылок, ухо, плечо или руку, однако это довольно необычно [16]. Боль колеблется в течение дня и обычно имеет среднюю и, реже, высокую интенсивность. В отличие от приступов лицевой боли, описанных выше, при ПИЛБ пациенты не испыты-

вают сопутствующих автономных симптомов. Также отсутствуют дополнительные четкие приступы или невралгические компоненты. ПИЛБ отличается от невропатической лицевой боли тем, что не сопровождается негативными чувствительными симптомами (снижение или потеря чувствительности); однако некоторые пациенты жалуются на чувство припухания, обычно в носогубной области с пораженной стороны лица. Атипичные зубные боли в настоящее

время известны под названием идиопатической зубо-альвеолярной боли (ПИЗАБ), представляют собой подтип ПИЛБ с симптомами, идентичными описанным выше, однако ограничены исключительно одним или двумя зубами и, кроме того, не распространяются [3].

В повседневной клинической практике диагноз ПИЛБ ставится методом исключения при отсутствии какой-либо патологии. Очень часто появлению ПИЛБ предшествуют недавние незначительные вмешательства (в большинстве случаев стоматологические) в пораженной области [12]. Но часто остается неясным, проводилась ли процедура с целью облегчения боли или сама вызвала боль [17]. Следует сказать, что большинство пациентов в нашей клинике в последующем перенесли удаление зубов в рамках облегчения боли.

В частности, сотрудничество со стоматологами и челюстно-лицевыми хирургами фундаментально важно. Однако в зависимости от каждого случая следует дополнительно проконсультироваться с другими специалистами, например, отоларингологом. Очень часто пациенты обращаются к стоматологу с однозначным желанием лечения предположительно пораженной области или зуба. Хотя стоматологические процедуры часто приводят к временному локальному улучшению, в последующем симптомы возобновляются в области других зубов, но могут возникнуть и в том же месте. Это часто запускает порочный круг последующих инвазивных процедур, движимых желанием пациента и благими намерениями стоматолога, и приводит к удалению дополнительных зубов. В ходе лечения такие пациенты могут потерять несколько здоровых зубов (рис. 2) и по-прежнему испытывать челюстно-лицевую боль.



Рис. 2. 48-летний пациент, перенесший удаление зубов из-за боли в левой половине лица. Боль началась в левой верхней половине лица (в области иннервации второй ветвью V черепно-мозгового нерва), а после лечения канала корня зуба, удаления корня и, в конечном итоге, удаления зуба распространилась сначала на соседний зуб, а затем на нижнюю челюсть с той же стороны (III ветвь V черепно-мозгового нерва). Сейчас начато нехирургическое лечение боли.

БЛОК 1

Международная классификация челюстно-лицевой боли (первая редакция)

Международная классификация челюстно-лицевой боли (ICOP) подразделяет диагнозы на шесть групп [3]. Первые три основные группы относятся к нарушениям жевательной системы в самом широком смысле и лечатся стоматологами. Группы с четвертой по шестую включают синдромы челюстно-лицевой боли, необъяснимые морфологическими изменениями зубов, зубо-альвеолярных структур или височно-нижнечелюстного сустава. Эти пациенты страдают от челюстно-лицевой боли, не относящейся к зубной, и их следует лечить с помощью консервативной обезболивающей терапии.

1. Челюстно-лицевая боль, приписываемая нарушениям зубо-альвеолярных и анатомически связанных структур

- 1.1 Зубная боль
- 1.2 Боль в слизистой оболочке ротовой полости, слюнных железах и челюстных костях

2. Мышечно-фасциальная челюстно-лицевая боль

- 2.1 Первичная мышечно-фасциальная челюстно-лицевая боль
- 2.2 Вторичная мышечно-фасциальная челюстно-лицевая боль

3. Боль в височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС)

- 3.1 Первичная боль в ВНЧС
- 3.2 Вторичная боль в ВНЧС

4. Челюстно-лицевая боль, приписываемая поражению или заболеванию черепно-мозговых нервов

- 4.1 Боль, связанная с повреждением или заболеванием тройничного нерва
- 4.2 Боль, связанная с повреждением или заболеванием язычно-глоточного нерва

5. Челюстно-лицевая боль, сходная с проявлениями вторичных головных болей

- 5.1 Челюстно-лицевая мигрень
- 5.2 Челюстно-лицевая боль типа напряжения
- 5.3 Автономная тригеминальная челюстно-лицевая боль
- 5.4 Нервно-сосудистая лицевая боль

6. Идиопатическая челюстно-лицевая боль

- 6.1 Синдром жжения во рту
- 6.2 ПИЛБ
- 6.3 ПИЗАБ

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПИЛБ

Первое правило: никаких дальнейших хирургических процедур для пациентов со здоровыми зубами! Обычно после инвазивных процедур отмечается тенденция к переходу боли в хроническую форму или распространению на другую ветвь тройничного нерва или даже на противоположную сторону [12]. По этой причине руководство S1 Немецкого неврологического общества рекомендует избегать стоматологических процедур и ограничиться только вмешательствами, которые абсолютно необходимы [18]. Нарушения зубов или зубо-альвеолярных и/или смежных структур в качестве сопутствующих заболеваний у пациентов с ПИЛБ представляют собой терапевтическую дилемму для стоматологов, специалистов по боли и пациентов в равной степени. В таких случаях важно оценить значимость соответствующих сопутствующих состояний, продолжая придерживаться консервативной стратегии.

Так как рандомизированных контролируемых исследований фармакологической терапии ПИЛБ не проводилось, все рекомендации делаются на стандартном уровне S1 (рекомендации по лечению, основанные на мнении специалистов). По существу фармакологическая терапия ПИЛБ сходна с лечением невропатической боли. Особенно важны антидепрессанты, такие как amitriptilin 10–150 мг, дулоксетин 60 мг и доксепин 10–150 мг, а также противосудорожные средства, такие как габапентин 1200–2400 мг и прегабалин 150–300 мг [18]. Как и при невропатической боли, может помочь комбинированная терапия [19] (блок 2). Поведенческая терапия — важный компонент междисциплинарного мультимодального подхода к боли, направленного преимущественно на лучший подбор лечения и реалистичную оценку боли [20]. Последнее означает, что боль не исчезнет просто так после еще одной стоматологической процедуры. Рекомендуется привлечение специалистов по психологии боли на ранней стадии и консультации с ними на регулярной основе.

НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ ЛИЦЕВАЯ БОЛЬ

Клиническая картина невропатической лицевой боли (НЛБ) почти идентична наблюдаемой при ПИЛБ, но боль жгучая и возможны дополнительные приступы, напоминающие невралгию [21]. Ключевой клинический признак для дифференциации от ПИЛБ — наличие повреждения нерва: обычно, в форме постоянной гипестезии, дизестезии или аллодинии в области боли. НЛБ также возможна после травм лица или удаления опухолей лица. Дополнительные важные примеры нетравматических нарушений включают опоясывающий герпес и невралгию

БЛОК 2

Возможности фармакологического лечения синдромов лицевой боли

Ниже перечислены основные возможности лечения синдромов лицевой боли, описанных в этой статье. Перечень, если это возможно, основывается на существующих и цитируемых рекомендациях или, в случае лицевой мигрени и кластерных лицевых головных болей, на цитируемых сериях случаев и руководству DGN/DMKG по лечению головных болей.

• Лицевая мигрень — острая

НПВС, триптаны

— Профилактика

Антигипертензивные препараты (бета-блокаторы, кандесартан), amitriptilin, топирамат, флунаризин; второй выбор: ботулинический токсин и антитела к CGRP (R)

• Лицевые кластерные головные боли — острые

Кислород, триптаны

— Профилактика

Верапамил, топирамат, литий

• ПИЛБ

— Сочетание антидепрессантов и противосудорожных препаратов (например, amitriptilina и / или габапентина)

• НЛБ

— Сочетание антидепрессантов и противосудорожных препаратов (например, amitriptilina и / или габапентина)

• Невралгия тройничного нерва (НТН) — фармакологическая терапия

Противосудорожные препараты (карбамазепин, окскарбазепин; второй выбор: ламотриджин или габапентин); при рассеянном склерозе также возможно применение мисопростола

— Инвазивные способы

Микрососудистая декомпрессия; второй выбор: нейроабляция (механическая, термическая, радиохирургическая)

DGN — Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Немецкое неврологическое общество); DMKG — Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (Немецкое общество мигрени и головной боли); НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; CGRP-(R) — пептид, генетически родственные кальцитонину (рецептор)

тройничного нерва. Лечение невропатий описано в превосходном обзоре Binder and Baron [22]. Далее будет обсуждаться только невралгия тройничного нерва, так как за последние 2–3 года произошло несколько важных изменений. Также мы не будем касаться синдрома жжения во рту [23, 24], который часто относят к синдромам НЛБ (результат основного первичного заболевания, недостатка витаминов).

НЕВРАЛГИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА (НТН)

НТН — несомненно, наиболее выдающийся представитель синдромов НЛБ. Она характеризуется приступами крайне интенсивной, стреляющей, колющей боли, длящейся несколько секунд или долей секунд. Распространенность на протяжении жизни оценивается как 0,16–0,3 % [15, 25], а средний возраст первой постановки диагноза — шестое десятилетие жизни [25]. Поражается в основном область иннервации второй ветвью тройничного нерва, тогда как третья ветвь поражается реже, а первая — очень редко [25, 26].

Критерии классификации, упоминавшиеся в начале [3, 4], требуют, чтобы приступы были строго односторонними; и действительно, двухсторонние проявления редки в клинической практике. Однако определено, что возможно поражение нескольких областей с той же стороны [27, 28]. Еще одна характерная особенность заключается в том, что приступы возникают не только самопроизвольно, но и могут провоцироваться прикосновением, едой и питьем [29]; следовательно, в настоящее время провоцируемость считается диагностическим критерием [3]. К сожалению, этот критерий также является типичной «западной», так как не каждый приступ лицевой боли, который можно спровоцировать, является невралгией, и не каждую невралгию можно спровоцировать. Большее значение для диагноза невралгии имеют приступы, ощущающиеся как удар электрическим током и длящиеся несколько секунд.

Часто не учитывают, что у многих пациентов НТН характеризуется эпизодичностью или даже спонтанной ремиссией. Однако НТН отличается от нарушений с первичной головной болью, таких как кластерные головные боли [30] и мигрень [31], тем, что ее проявления со временем непредсказуемы [25].

В дополнение к одноименному компоненту невралгической боли, примерно половина пациентов жалуется на постоянную боль в пораженной области лица [32]. У некоторых пациентов такая боль даже предшествует типичным приступам НТН — состояние, известное как пре-тригеминальная невралгия [33]. Следовательно, различают эпизодическую (1 типа) и непрерывную (2 типа) НТН, особенно в нейрохирургии [3]. Однако, в конечном итоге классификация НТН, основанная на нервно-сосудистом контакте (НСК) между мелкими кровеносными сосудами и тройничным нервом (V пара черепно-мозговых нервов) при его входе в ствол мозга и выходе на уровне мозжечково-мостового угла, показала свою пригодность и стала общепринятой [34]. В настоящее время различают классическую НТН с НСК, идентифицируемым с помощью магнитно-резонансной томографии или во время операции и вызывающим морфологи-

БЛОК 3

НТН

Международная классификация челюстно-лицевой боли (ICOP) классифицирует невралгию тройничного нерва следующим образом [3]:

- **Классическая НТН (НТН; нервно-сосудистый контакт со смещением или атрофией тройничного нерва)**

- Классическая НТН, чисто приступообразная
- Классическая НТН, с сопутствующей непрерывной болью

- **Идиопатическая НТН**

- Идиопатическая НТН, чисто приступообразная
- Идиопатическая НТН, с сопутствующей непрерывной болью

- **Вторичная НТН (в результате основного заболевания)**

- Вторичная НТН в результате рассеянного склероза
- Вторичная НТН в результате объемного образования
- Вторичная НТН по другим причинам

ческие изменения в нервном корешке, и идиопатическую НТН. Последняя проявляется той же клинической картиной, но без НСК (блок 3) [3, 4]. Эти 2 типа НТН необходимо дифференцировать от вторичной НТН в результате основного первичного заболевания, такого, как опухоль или рассеянный склероз. За последние несколько лет была получена важная информация о том, что наличие НСК не является ключевым фактором, определяющим клиническую картину или показание для хирургического лечения, а скорее отражает степень возникшего повреждения нерва [35]. Сильный НСК (со смещением и / или атрофией корешка нерва) значительно чаще обнаруживается с пораженной стороны и является прогностическим показателем эффективности хирургического лечения [27].

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ НТН

Так как перечисленные выше подгруппы НТН нельзя дифференцировать на основании анамнеза и, следовательно, невозможно исключить симптоматическую этиологию, всем пациентам рекомендуется магнитно-резонансная томография высокого разрешения [36, 37].

ЛЕЧЕНИЕ НТН

Европейские и национальные руководства рекомендуют фармакологическую терапию в качестве лечения первой линии. Только если это лечение оказывается неэффективным или пациент не переносит его, показано хирургическое лечение [36, 37] (блок 2).

Карбамазепин в качестве препарата первого выбора — доказанная, хорошо отработанная стратегия

с начальной частотой ответа 90 %, при этом у 50 % пациентов наблюдается долговременный хороший ответ [37]. Окскарбазепин, по-видимому, переносится лучше и имеет сходную высокую эффективность, но пока исследований очень мало [37].

Прочие противосудорожные препараты, такие как ламотриджин и габапентин, оценивались в небольших исследованиях. В связи с недостаточностью данных можно дать лишь «слабо обоснованную рекомендацию» по применению этих препаратов самостоятельно или в качестве дополнительной терапии, основываясь на имеющихся «доказательствах низкого качества» [36]. В особых случаях возможно применение мисопролола, аналога простагландина, вне утвержденных показаний для лечения вторичной НТН вследствие рассеянного склероза [37, 38]. Сильные обострения НТН могут требовать госпитализации и лечения фенитоином [36, 37] или лидокаином [36] внутривенно; однако имеющиеся доказательства в пользу этих методов лечения имеют низкое качество.

Пациентам с классической НТН, т. е. смещением и/или атрофией нервного корешка, следует провести микрососудистую декомпрессию (как предложено в работе Jannetta), если не удастся контролировать приступы консервативными методами [36]. Также эффективны процедуры нейроабляции (механической, термической, радиохирургической) ганглия тройничного нерва, однако их следует рассматривать во вторую очередь в связи с нежелательными явлениями [36].

ПЕРСПЕКТИВА

За исключением НТН, исследования, особенно первичной / идиопатической лицевой боли, все еще находятся в зачаточном состоянии. Новая классификация лицевой боли поможет лучше скоординировать научные усилия и, следовательно, способствовать достижениям в лечении лицевой боли на протяжении следующих десятилетий. В настоящее время особое внимание следует уделять междисциплинарному сотрудничеству врачей, занимающихся болезненными состояниями, в частности, стоматологов и челюстно-лицевых хирургов [18, 37].

Литература

- Zakrzewska JM: Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *Br J Anaesth* 2013; 111: 95–104.
- Ziegeler C, Wasiljeff K, May A: Nondental orofacial pain in dental practices—diagnosis, therapy and self-assessment of German dentists and dental students. *Eur J Pain* 2019; 23: 66–71.
- The Orofacial Pain Classification Committee: International classification of orofacial pain. 1st edition (ICOP). *Cephalalgia* 2020; 40: 129–221.
- Classification Committee of the IHS: The international classification of headache disorders. 3rd edition, ICHD-3. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
- May A: Hints on diagnosing and treating headache. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 299–308.
- Ziegeler C, May A: Facial presentations of migraine, TACs, and other paroxysmal facial pain syndromes. *Neurology* 2019; 93: e1138.
- Sharav Y, Katsarava Z, Charles A: Facial presentations of primary headache disorders. *Cephalalgia* 2017; 37: 714–9.
- Ziegeler C, May A: The ICHD definition of ‘facial pain’ should be revised. *Cephalalgia* 2020; 333102420928080. Epub ahead of print.
- Ziegeler C, May A: Facial paroxysmal hemicrania associated with the menstrual cycle. *Cephalalgia Reports* 2019; 2: 2515816319857070.
- Ziegeler C, Daneshkhan S, May A: Stabbing facial pain reminiscent of primary stabbing headache. *Cephalalgia* 2020; 40: 1079–83.
- Schulte L, May A: What makes migraine a migraine—of the importance of disease classifications in scientific research. *Cephalalgia* 2015; 35: 1337–8.
- Benoliel R, Gaul C: Persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia* 2017; 37: 680–91.
- Frazier CH, Russell EC: Neuralgia of the face: an analysis of seven hundred and fifty-four cases with relation to pain and other sensory phenomena before and after operation. *Arch Neuropsych* 1924; 11: 557–63.
- Koopman JSHA, Dieleman JP, Huygen FJ, de Mos M, Martin CGM, Sturkenboom MCJM: Incidence of facial pain in the general population. *Pain* 2009; 147: 122–7.
- Mueller D, Obermann M, Yoon MS, et al.: Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalalgia* 2011; 31: 1542–8.
- Busch V, May A: Kopf- und Gesichtsschmerzen. In: Busch V, May A: *Das Praxisbuch*. 1. edition. München: Urban & Fischer 2002; 244.
- McElin TW, Horton B: Atypical face pain; a statistical consideration of 66 cases. *Ann Intern Med* 1947; 27: 749–68.
- Sommer C, Pfaffenrath V, May A, Türp JC, Engelter S, Wöber C: Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2018. dgn.org/leitlinien/II-53-2012-anhaltender-idiopathischer-gesichtsschmerz (last accessed on 18 November 2020).
- Schlereth T: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie. DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2019. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-114-diagnose-und-nicht-interventionelle-therapieneuropathischer-schmerzen-2019/> (last accessed on 18 November 2020)
- Paulus W, Evers S, May A, Steude U, Wolowski A, Pfaffenrath V: Therapie und Prophylaxe von Gesichtsschmerzen und anderen Formen der Gesichtsschmerzen. *Schmerz* 2003; 17: 74–91.
- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al.: Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17002.
- Binder A, Baron R: The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 616–26.
- Jääskeläinen SK, Woda A: Burning mouth syndrome. *Cephalalgia* 2017; 37: 627–47.
- Zakrzewska JM, Forsell H, Glenny A-M: Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002779.pub2/abstract (last accessed on 18 November 2020).
- Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G: Trigeminal neuralgia—diagnosis and treatment. *Cephalalgia* 2017; 37: 648–57.
- Sindou M, Brinzeu A: Topography of the pain in classical trigeminal neuralgia: insights into somatotopic organization. *Brain* 2020; 143: 531–40.
- Heinskou TB, Rochat P, Maarbjerg S, et al.: Prognostic factors for outcome of microvascular decompression in trigeminal neuralgia: a prospective systematic study using independent assessors. *Cephalalgia* 2019; 39: 197–208.
- Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L: Trigeminal neuralgia—a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache* 2014; 54: 1574–82.
- Di Stefano G, Maarbjerg S, Nurmikko T, Truini A, Cruccu G: Triggering trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 2018; 38: 1049–56.
- Hoffmann J, May A: Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol* 2018; 17: 75–83.
- Ziegeler C, May A: Pathophysiologie der Migräne. *Nervenheilkunde* 2019; 38: 722–7.
- Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L: Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia—evidence for different subtypes. *Headache* 2014; 54: 1173–83.
- Fromm GH, Graff-Radford SB, Terrence CF, Sweet WH: Pre-trigeminal neuralgia. *Neurology* 1990; 40: 1493.
- Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, et al.: Trigeminal neuralgia. *Neurology* 2016; 87: 220.
- Maarbjerg S, Wolfram F, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L: Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia. *Brain* 2015; 138: 311–9.
- Bendtsen L: European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol* 2019; 26: 831–49.
- Förderreuther S, Engelter S, Evers S, Paulus W, Tronnier V, Mitrovic N: Trigeminal neuralgie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2012. dgn.org/leitlinien/II-58-2012-trigeminalneuralgie (last accessed on 18 November 2020).
- The DMKG study group: Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 542–5.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД на нейропатическую боль. Фокус на диабетическую нейропатию

А. Б. Данилов, проф. кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

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

Только у 30 % пациентов с нейропатической болью удастся уменьшить выраженность болевого синдрома всего на 30 % [1]

В апреле 2020 г., в самый разгар пандемии коронавируса COVID-19, в *Journal of Neural Transmission* был опубликован обширный обзор *Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy*. Коллектив авторов во главе с D. C. Rosenberger провел большую работу по сбору и анализу многочисленных исследований, посвященных проблеме нейропатической боли (НБ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [2]. И появление этого обзора далеко не случайно — число страдающих от болевого синдрома на фоне диабетической полинейропатии (ДПН) растет год от года и является сложной клинической задачей, которую не смог отодвинуть на второй план даже коронавирус. Более того, на фоне неблагоприятной психологической ситуации, вызванной карантинными мерами и страхом неизвестности, состояние больных с хроническими заболеваниями ухудшается, что требует комплексного клинического сопровождения и эффективной фармакотерапии. А недавние открытия, расширяющие представления о патогенетических механизмах возникновения НБ при СД2, позволяют оптимизировать стратегии дифференциальной диагностики и терапии. В этом контексте необходимо обратить особое внимание на мощный липофильный антиоксидант — альфа-липоевую кислоту (АЛК), которая в течение 40 лет успешно применяется при ДПН, демонстрируя стабильную клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности, подтвержденные в экспериментальных и клинических исследованиях.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

В соответствии с классификацией Международной ассоциации по изучению боли (IASP 2011, [3]) НБ определяется как «боль, вызванная поражением или заболеванием соматосенсорной нервной системы». ДПН — частый подтип периферической НП, «боль как прямое следствие аномалий периферической соматосенсорной системы у людей с диабетом» [4]. По данным из разных источников ДПН встречается в популяции больных с СД с частотой от 20 до 50 % [5, 6]. А, на сегодняшний день в мире зарегистрировано более 425 млн пациентов с подтвержденным диагнозом СД, больше половины из них страдают ДПН, которая является частой причиной объективного снижения качества жизни и инвалидизации.

СД характеризуется стойкой гипергликемией и другими метаболическими нарушениями, в частности дислипидемией. Повышенный уровень глюкозы в первую очередь поражает структуры, которые имеют ограниченную способность регулировать ее потребление — клетки сосудов, шванновские клетки, нейроны периферической и центральной нервной системы, провоцируя трудно излечимые осложнения — ретинопатию, нефропатию, артериальную гипертензию, нейропатию.

ДПН может проявляться в виде нескольких различных паттернов. Повреждение в первую очередь происходит в сенсорных нейронах, что приводит к позитивным симптомам (боли, парестезии) и неврологическому дефициту, который проявляется в виде потери чувствительности (онемение). Наиболее распространенным паттерном является дистальная симметричная полинейропатия, которая клинически

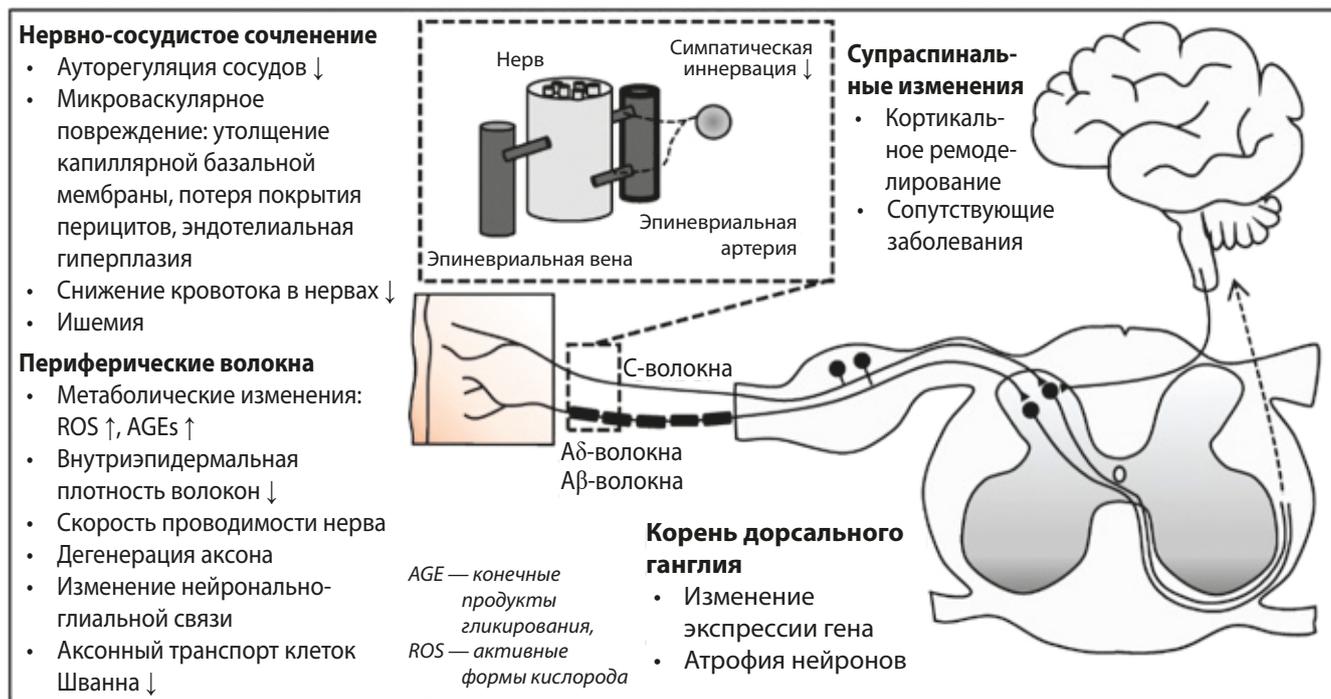


Рис. 1. Структурные и функциональные изменения при ДПН.

проявляется как нейропатия не только преимущественно стоп, но и рук, с градиентом тяжести от дистального к проксимальному направлениям.

За последние десятилетия накопились данные о патогенезе ДПН, описаны изменения в нейронах, глии, иммунных и сосудистых клетках в процессе развития СД, ведущие к потере функции периферических нервов (рис. 1) [7, 8]. Выявлены многие метаболические и сосудистые дезадаптивные реакции. В последнее время в центре внимания исследователей было взаимодействие с шванновскими и другими ненейрональными клетками, изучалась роль эндоплазматического ретикулаума, процессы нейродегенерации и митохондриальной дисфункции.

Гипергликемия и дислипидемия — ключевые факторы в развитии ДПН, вызывающие накопление токсичных метаболитов и митохондриальную дисфункцию, что, в свою очередь, инициирует метаболический и окислительный стресс, дегенерацию аксонов [9, 10]. Избыток глюкозы приводит к гиперактивности полиоловых и гексозаминовых путей, что способствует росту концентрации активных форм кислорода (ROS), и развитию воспаления, усугубляя повреждение митохондрий [7]. Гликирование многочисленных структурных и функциональных белков увеличивает производство конечных продуктов гликирования (AGE). Это влечет за собой изменение или потерю функции белка и взаимодействие с AGE-специфическим рецептором, модифицируется экспрессия генов, внутриклеточная передача сигналов, высвобождаются провоспалительные молекулы

и свободные радикалы [11]. Совсем недавно исследователи сосредоточили свое внимание на дислипидемии, опосредующей дополнительное воспаление и накопление ROS с продолжающимся и прогрессирующим повреждением нервов.

Микрососудистые изменения вызывают нарушение перфузии нервов, провоцируя гипоксию и потерю нервной функции [12]. У пациентов с диабетом наблюдается увеличение плотности эндоневральных капилляров, что может быть результатом ишемии нервов [13]. Кроме того, измененная биодоступность различных медиаторов, включая факторы роста инсулина, фактор роста эндотелия сосудов [14], а также газотрансмиттеров (например, NO, CO, H₂S) [15], способствует развитию сосудистых заболеваний и нейропатии на фоне диабета.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АЛК

Существуют определенные требования к медикаментозным средствам для лечения ДПН, сформулированные в 1998 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США: действие на патогенетические механизмы, уменьшение симптомов нейропатии, улучшение функции нерва, уменьшение риска гибели нервных волокон, отсутствие значительных побочных эффектов.

Среди препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом, наиболее изученной с подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях действием является АЛК, мощный

липофильный антиоксидант. При введении в организм АЛК восстанавливается из R(+) — изоформы до дигидролипоевой кислоты за счет нейтрализации супероксида — основного свободного радикала, ответственного за все негативные проявления окислительного стресса.

В экспериментальных работах Nagamatsu M и соавт. и Stevens MJ и соавт. получены достоверные данные, подтверждающие, что на фоне приема АЛК наблюдается [19, 20]:

- уменьшение выраженности окислительного стресса
- усиление активности антиоксидантных ферментов
- улучшение эндоневрального кровотока
- увеличение скорости проведения возбуждения по нерву

В клинических исследованиях Ворсеа V и соавт. и Строкова И. А. и соавт. с применением АЛК у пациентов с СД получены подтверждения [21, 22]:

- улучшения состояния системы микроциркуляции
- улучшения эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки
- уменьшения перекисного окисления липидов
- активации фактора транскрипции ядерного фактора κВ
- нормализации содержания оксида азота и стресс-белков

На основании результатов проведенных экспериментальных и клинических исследований механизма действия АЛК был сделан вывод, что АЛК действует на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования ДПН.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНЪЕКЦИОННЫХ ФОРМ АЛК ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Целью российского рандомизированного двойного слепого исследования SYDNEY было подтвердить оптимальную дозу АЛК 600 мг и максимально эффективный внутривенный путь введения препарата у пациентов с СД первого и второго типа с клинически проявленной ДПН. 120 больных были разделены на две группы — 600 мг АЛК в/в (n = 60) и плацебо (n = 60). Курс лечения составил 3 недели. Ежедневное тестирование по шкале TSS (Total Symptom Score — Общий счет симптомов) и шкале нейропатических нарушений в нижних конечностях (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs — NIS-LL) продемонстрировало эффективность внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг в отношении позитивной и негативной неврологической симптоматики у этой категории пациентов. Достоверное улучшение показателей по шкале TSS (стреляющая и жгучая боль, онемение во сне, покалывание) в группе АЛК по сравнению с исходным уровнем составило 5,7 балла, а в группе плацебо — 1,8 балла (p < 0,001) (рис. 2) [18].

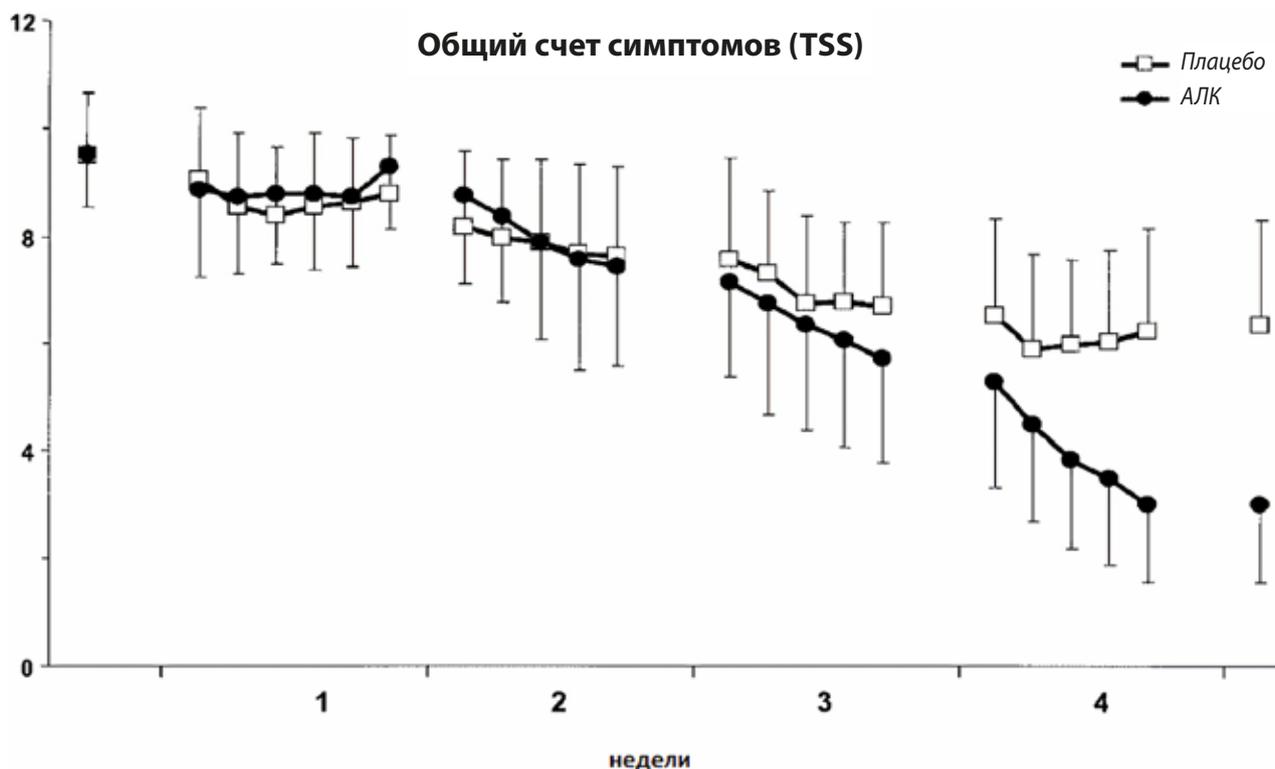


Рис. 2. Средние значения оценки неврологических симптомов.

Результаты исследования SYDNEY подтвердили, что внутривенное введение АЛК в дозе 600 мг в день в течение 3-х недель улучшает нейропатические симптомы и неврологическую объективную симптоматику (неврологический дефицит) у пациентов с ДПН. Однако оставалось неизвестным, будет ли этот эффект сохраняться после окончания инфузионной терапии без дальнейшего лечения. В связи с этим, пациенты, завершившие участие в исследовании SYDNEY (n = 108), находились под наблюдением в течение 6 мес после окончания исследования для оценки долговременности клинического эффекта в группе АЛК по сравнению с плацебо [26].

Контрольные визиты были выполнены на 8 и 30 неделе — через 1 мес. и 6 мес. после завершения проекта. У пациентов в группе АЛК среднее значение TSS снизилось с $9,46 \pm 1,01$ перед началом лечения до $3,29 \pm 1,49$ баллов на 3 неделе наблюдения. На 8 и 30 неделе значения TSS составили $2,60 \pm 1,18$ и $4,39 \pm 2,01$ соответственно. Показатели в группе плацебо были лишены выраженной положительной динамики — $9,78 \pm 1,23$, $6,16 \pm 1,95$, $6,52 \pm 1,61$, и $7,36 \pm 1,31$ баллов (рис. 3). Изменения по шкале NIS-LL по итогам наблюдений представлены на рис. 4.

Результаты наблюдения [26], проведенного после окончания исследования SYDNEY [18],

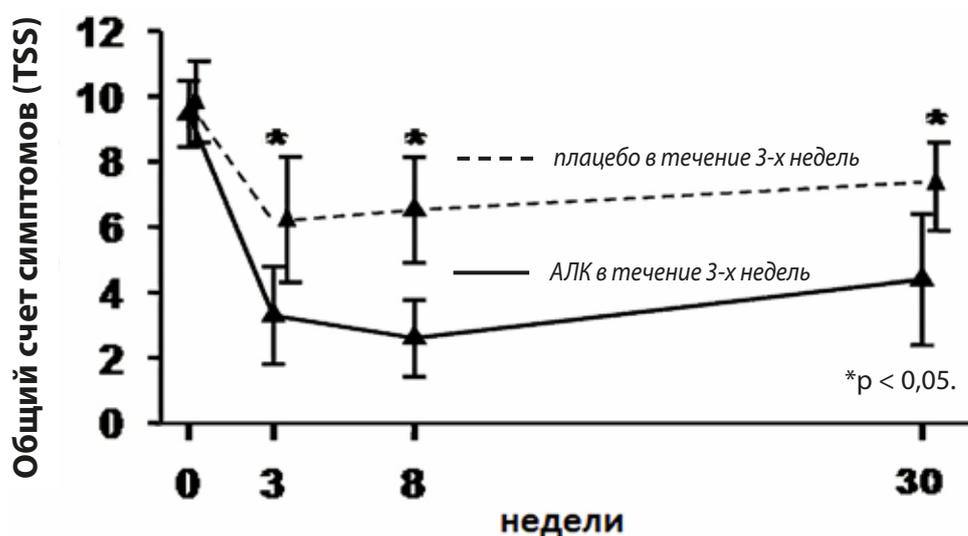


Рис. 3. Общий счет симптомов (TSS) в течение исследования SYDNEY (до начала лечения и на 3 неделе) и в течение периода наблюдения на 8 и 30 неделях без дальнейшего лечения.

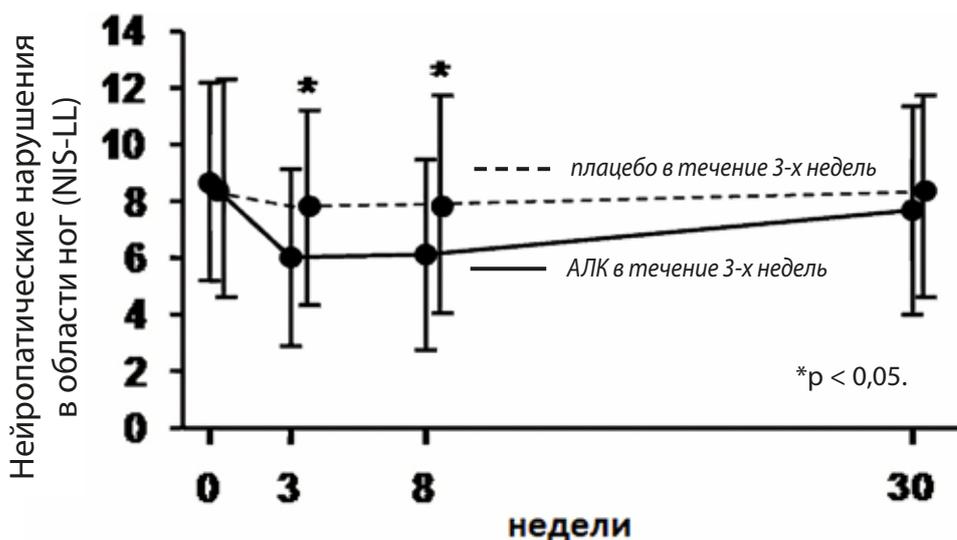


Рис. 4. Показатели нейропатических нарушений в области ног (NIS-LL) в течение исследования SYDNEY (до начала лечения и на 3 неделе) и в течение периода наблюдения на 8 и 30 неделях без дальнейшего лечения.

продemonстрировали, что уменьшение основных нейропатических симптомов, связанных с ДПН, таких как боль, парестезия и онемение сохраняется в течение 6 мес после окончания стандартной 3-х недельной внутривенной терапии в группе АЛК по сравнению с пациентами группы плацебо. Это наблюдательное исследование стало первым, которое показало не только благоприятное влияние внутривенного введения АЛК на TSS, что было подтверждено результатами исследования SYDNEY [18], но и сохранение этого эффекта в течение 6 мес. без сопутствующей терапии. Необходимо обратить внимание на тот факт, что на 8 неделе у пациентов группы АЛК отмечалось дальнейшее снижение выраженности симптомов по шкале TSS по сравнению со значениями, отмеченными на 3 неделе, в то время как в группе плацебо этот показатель увеличился. Несмотря на то, что через 6 мес. в обеих группах (АЛК и плацебо) наблюдалось увеличение среднего значения шкалы TSS, разница в 3 балла между группами по этому показателю сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Особого внимания заслуживает тот факт, что процент уменьшения выраженности симптомов по шкале TSS с момента начала исследования к 30 неделе составил 54 % в группе АЛК по сравнению с 25 % в группе плацебо, что несомненно является клинически значимым, подтверждая долговременную эффективность внутривенного 3-х недельного курса АЛК в дозе 600 мг [26].

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ТРОМЕТАМОЛОВОЙ СОЛИ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ (ТИОКТОВОЙ) КИСЛОТЫ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ

В исследовании Rosak С. и соавт. [28] оценивалась местная переносимость трометамоловой соли (ТМС) АЛК по сравнению с этилендиаминовой солью (ЭДС) АЛК и плацебо при внутривенном введении у здоровых мужчин в возрасте от 18 до 43 лет. Каждой группе было назначено по 5 ежедневных инфузий продолжительностью около 31 минуты ТМС АЛК, ЭДС АЛК и плацебо. Фиксировалась частота и интенсивность местных объективных и субъективных нежелательных реакций, а также параметры общей непереносимости. Ни у одного исследуемого не было отмечено неблагоприятного системного воздействия. При рассмотрении местных побочных реакций инъекционная форма ЭДС АЛК достоверно уступала ($p = 0,016$) ТМС АЛК. При применении ЭДС АЛК у 93,3 % участников исследования было зарегистрировано в совокупности 96 нежелательных побочных эффектов. Среди них преобладала боль во время инфузии и покраснение кожи (рис. 5). При назначении ТМС незначительная локальная побочная реакция отмечена у 53,3 % участников.

Результаты исследования Rosak С. и соавт. подтвердили благоприятный профиль безопасности тиоктовой кислоты для внутривенного введения в виде трометамоловой соли по сравнению с этилендиаминовой солью тиоктовой кислоты [28].

На сегодняшний день, единственный на российском рынке раствор тиоктовой кислоты для внутривенного введения в виде трометамоловой соли — **Тиоктацид®600 Т**.

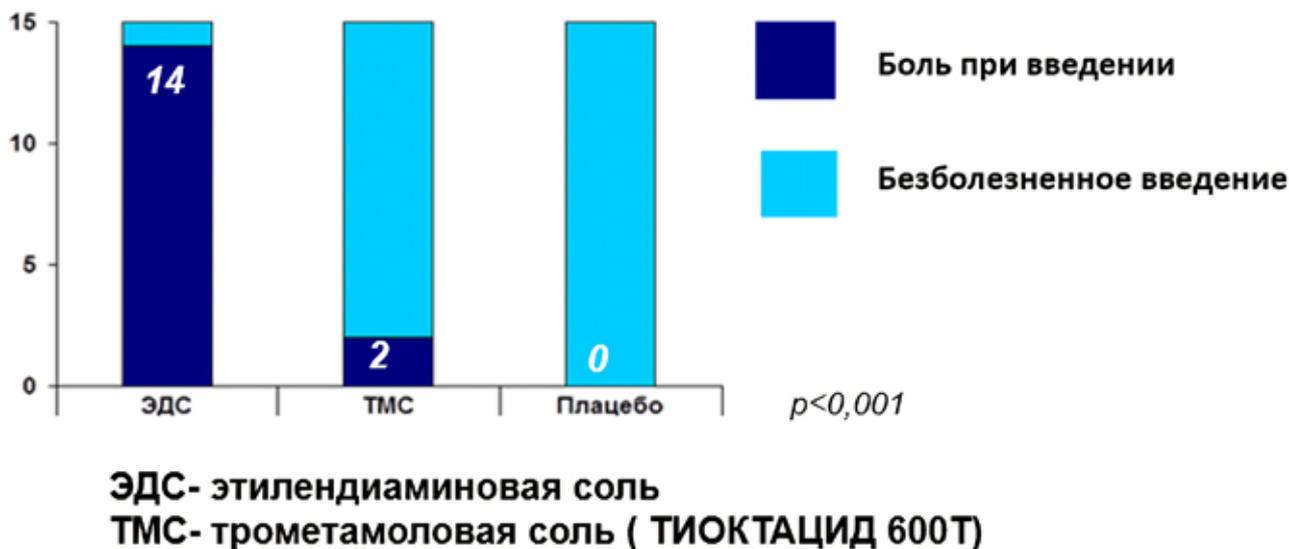


Рис. 5. Боль при в/в введении разных форм тиоктовой кислоты.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ (ТИОКТОВОЙ) КИСЛОТЫ

Результаты исследования NATHAN (The Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy) [29] продемонстрировали эффективность и безопасность применения АЛК в течение 4 лет при диабетической дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии легкой и средней степени тяжести. 460 пациентов были рандомизированы в две группы — АЛК 600 мг *per os* (n = 233) и плацебо (n = 227). Длительный курс лечения составил 4 года. Первичной конечной точкой была оценка по шкале Neuropathy Impairment Score — нейропатические нарушения (NIS), NIS-LL и семь нейрофизиологических тестов. Вторичные критерии включали измерение нервной проводимости и количественные сенсорные тесты (QST).

Изменение первичной конечной точки по сравнению с исходным уровнем через 4 года не показало значимой разницы между группами лечения (p = 0,105). Тем не менее, в группе АЛК показатели NIS (p = 0,028), NIS-LL (p = 0,05) были достоверно лучше, чем в группе плацебо (рис. 6). На фоне терапии АЛК у большего числа пациентов отмечалось клинически значимое улучшение, и у меньшего числа пациентов отмечалось прогрессирование NIS (p = 0,013) и NIS-LL (p = 0,025). Показатели нервной проводимости и QST существенно не ухудшились при приеме плацебо. Общая оценка переносимости лечения не имела существенных различий между группами. Частота нежелательных явлений была несколько выше в группе АЛК (38,1 %), чем в группе плацебо (28,0 %).

Результаты проведенного исследования NATHAN позволили сделать вывод о том, что длительная терапия АЛК не оказала выраженного влияния на основную комбинированную конечную точку, но привела к клинически значимому улучшению и предотвращению прогрессирования нейропатических нарушений на фоне хорошей переносимости у пациентов с клиническими проявлениями ДПН [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота применяется в качестве антиоксидантного средства более 40 лет. На протяжении истории ее клинического применения назначено более миллиона доз пациентам с диабетической нейропатией различной степени тяжести на фоне сахарного диабета. Многочисленные исследования и многолетний опыт клинического применения альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты в виде *триметамоловой* соли у этой категории пациентов неизменно демонстрируют высокую эффективность в отношении всего комплекса симптомов диабетической нейропатии и благоприятный профиль безопасности. Важным в терапии диабетической нейропатии является возможность замедления прогрессирования заболевания и длительная терапия альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой показала возможность влиять на прогрессирование нейропатических нарушений, что делает эти препараты ключевыми в терапии данной группы пациентов.

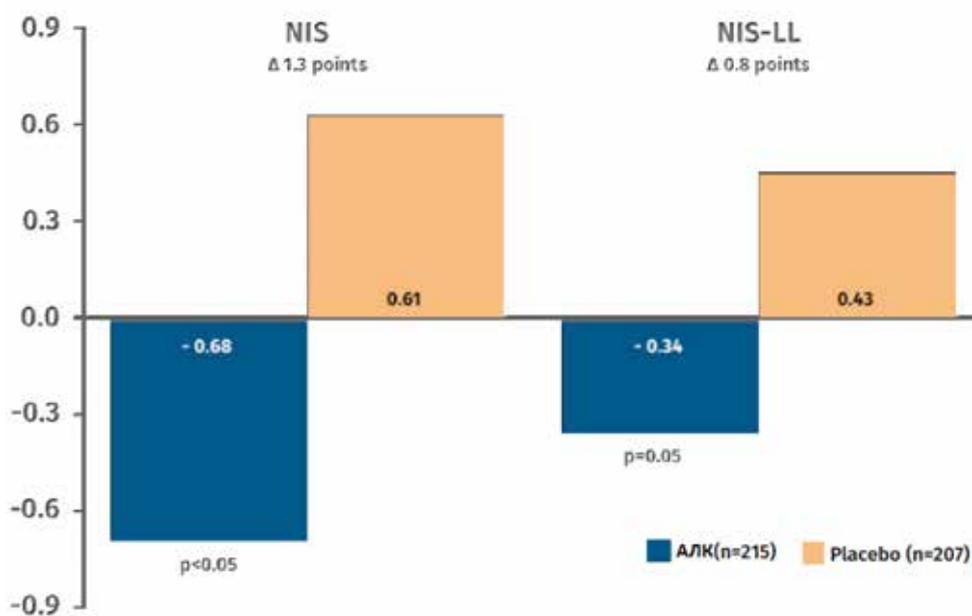


Рис. 6. Изменение нейропатических нарушений от исходного уровня.

Литература

1. Finnerup NB et al (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14:162–173.
2. Rosenberger DC et al (2020) Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)* Apr 127(4):589–624.
3. Loeser JD, Treede RD (2008) The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 137:473–477.
4. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, 152:2204–2205.
5. Alleman CJ, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, van Nooten FE (2015) Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: a review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* 109:215–225.
6. Sloan G et al (2018) A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 144:177–191.
7. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH (2017) New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron* 93:1296–1313.
8. Feldman EL et al (2019) Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 5:41.
9. Fernyhough P, McGavock J (2014) Mechanisms of disease: mitochondrial dysfunction in sensory neuropathy and other complications in diabetes. *Handb Clin Neurol* 126:353–377.
10. Fernyhough P (2015) Mitochondrial dysfunction in diabetic neuropathy: a series of unfortunate metabolic events. *Curr DiabRep* 15:89.
11. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS (2014) Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol* 18:1–14.
12. Tesfaye S, Selvarajah D, Gandhi R, Greig M, Shillo P, Fang F, Wilkinson ID (2016) Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging. *Pain* 157(Suppl 1):S72–80.
13. Thrainsdottir S et al (2003) Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man. *Diabetes* 52:2615–2622.
14. Schratzberger P et al (2001) Reversal of experimental diabetic neuropathy by VEGF gene transfer. *J Clin Invest* 107:1083–1092.
15. van den Born JC, Hammes HP, Grefrath W, van Goor H, Hillebrands JL (2016) Gasotransmitters in vascular complications of diabetes. *Diabetes* 65:331–345.
16. Rochette L, Ghibu S, Muresan A. et al. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. № 12. P. 1021–1027.
17. Строчков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А. Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. Вып. 32. Неврология и психиатрия. № 3. С. 40–46.
18. Ametov AS, Barinov A, Dyck et al. SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):770–6
19. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care.* 1995. Vol. 18. № 8. P. 1160–1167.
20. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes.* 2000. Vol. 49. № 6. P. 1006–1015.
21. Строчков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2000. Т. 130. № 10. С. 437–441.
22. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria // *Free Radic. Biol. Med.* 1999. Vol. 26. № 11–12. P. 1495–1500.
23. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.
24. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // *Treat. Endocrinol.* 2004. Vol. 3. № 3. P. 173–189.44.
25. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
26. Аметов А., Новосадова М., Баринов А., Самигуллин Р., Тритшлер Н. Долговременный эффект после 3-недельного курса внутривенного введения а-липоевой кислоты при диабетической полинейропатии с клиническими проявлениями. *Терапевтический архив.* - 2010. - № 12. - С.61.- 64. - С. 2010
27. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Med* 2004; 21: 114-121.
28. Rosak C., Ziegler D., Mehnert H., Schmidt K.-H., Reichel G., Tetzloff W., Hermann R., Ruus P., Tritschler H.-J., Ulrich H. Local tolerability of alpha-lipoic acid when administered intravenously. *Munchener Medizinische Wochenshaft.* 1994;10:142-146.
29. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A. J.M. et al. Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With alpha-Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy. The NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011 Sep; 34(9): 2054–2060.

Ключевая роль противовоспалительной терапии при «фасеточном синдроме». Новая парадигма

*По материалам образовательного мероприятия
«Второй междисциплинарный online саммит iHealth»
на платформе MSDmed (24 октября 2020 г., Москва)*

Спикеры

И. З. Гайдукова, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И. И. Мечникова, г. Москва.

Секция Ревматология/Травматология. Доклад «Воспаление как основная причина дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника»

Б. Эль Зоркани (Bassel El Zorkany), профессор, г. Каир

Секция Ревматология/Травматология. Доклад «Мышечно-скелетная боль: какой НПВС выбрать?»

В. А. Парфенов, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии
Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

А. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва.
Секция Неврология. Доклад «Хроническая боль в нижней части спины: принципы терапии»

А. А. Бальберт, канд. мед. наук, г. Екатеринбург

Секция Неврология. Доклад «Суставы позвоночника — частая причина боли в спине: принципы терапии»

С. С. Коленкин, д-р мед. наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии РНИМУ
им. Н. И. Пирогова, г. Москва

Объединенная секция Неврология, ревматология, травматология. Доклад «Вопрос безопасности НПВП:
на что обращаем внимание»

А. В. Сидоров, д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии, зав. кафедрой фармакогнозии и фармацевтической
технологии ЯГМУ, г. Ярославль

Объединенная секция Неврология, ревматология, травматология. Доклад «Механизм действия и эволюция НПВП»

Б. В. Заводовский, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов
НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, г. Волгоград

Объединенная секция Неврология, ревматология, травматология. Доклад «НПВП и сердце: самое главное»

«В последнее время ко мне на прием приходят пациенты с МРТ-подтвержденными грыжами диска, убежденные в том, что именно грыжа является источником боли в спине. А результаты обследования выявляют поражения суставов позвоночника»

проф. Парфенов В.А.

«Нет проблемы обезболить, есть проблема предотвратить Хронификацию Боли. Обезболить то мы можем, а что дальше?»

проф. Данилов А.Б.

«На лицо развитие тенденции НПВП терапии – снижай дозу, увеличивай длительность»

канд. мед. наук Бальберт А.А.

«Низкоэффективные НПВП могут повышать риски со стороны сердечно-сосудистой системы. Если препарат не купирует боль, то пациенты начинают его бесконтрольно принимать и это повышает риски»

проф. Заводовский Б.В.

Поражение фасеточных суставов (ФС) позвоночника и крестцово-подвздошного сочленения (КПС) является одной из причин острой и хронической неспецифической боли в спине и диагностируется у 15–66 % пациентов с болевым синдромом различной степени тяжести, локализации и продолжительности [1, 2]. С возрастом роль этого фактора становится доминирующей.

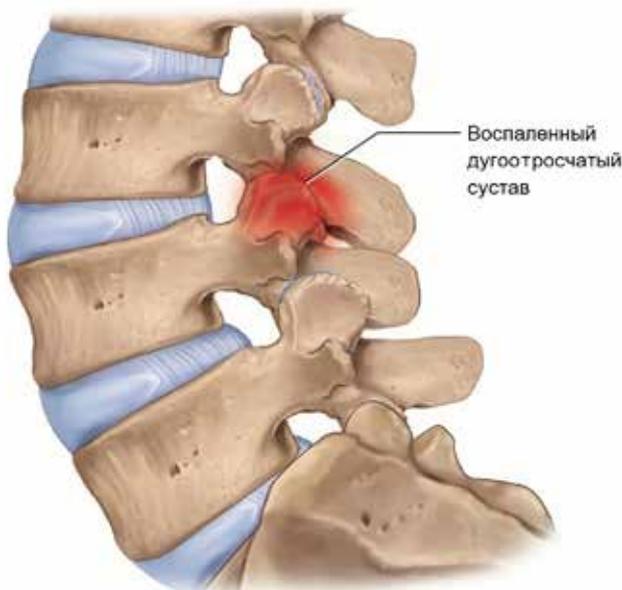


Рис. 1.

Фасеточный синдром (от фр. *facette* — малая поверхность; синонимы: спондилоартрит, спондилоартропатия, остеоартрит или остеоартроз ФС) — это симптомокомплекс с выраженной болью в нижней части спины, источником которой являются повреждения структурных компонентов межпозвоночных (фасеточных, апофизеальных, дугоотростчатых) суставов. ФС — истинные синовиальные суставы, они анатомически и функционально отличаются от фиброзно-хрящевого соединения межпозвоночного диска (рис. 1).

Структурные компоненты ФС

- фиброзная капсула
- синовиальная мембрана
- хрящ
- околосуставные костные и мышечные ткани

РОЛЬ НИЗКОАКТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В МЕХАНИЗМЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ФС

В большинстве случаев боль в ФС возникает как результат воздействия стресс-факторов и многолетней микротравматизации, связанной с неоптимальным объемом движений в суставах и повышением нагрузки на них вследствие дегенерации межпозвоночных дисков. Постепенно до 70 % нагрузки переходит с диска на суставы, вызывая синовит с накоплением жидкости, растягивание капсулы сустава, подвывихи в нем, эрозию и деструкцию хряща. Дальнейшая дегенерация в совокупности с микротравмами и перегрузками приводит к околосуставному фиброзу, формированию остеофитов и, в итоге, к практически полной потере хряща [3, 4].

Результаты клинических исследований последних лет свидетельствуют о том, что параллельно с дегенеративными изменениями в ФС протекают и воспалительные процессы, а хрящ и синовиальная оболочка являются источником провоспалительных цитокинов. Накапливается все больше данных о том, что возникновение болевого синдрома при поражении дугоотростчатых суставов связано с противовоспалительным ответом, в который вовлекаются простагландины, оксид азота и цитокины (фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6, интерлейкин 1 β). При локальном воспалении в суставе и преобладании процессов дегенерации суставного хряща над его репарацией высвобождается большое количество специфических эндогенных молекул, которые ассоциируются с повреждением ткани (продукты дегенерации хряща, белки группы S100 и др.). Специфические молекулы повреждения активируют врожденную иммунную систему путем взаимодействия с паттерн-распознающими рецепторами — белками, которые расположены на поверхности клеток иммунной системы. Активированные клетки

врожденной иммунной системы поддерживают хроническое низкоактивное воспаление, которое протекает с дисрегуляцией и повышением продукции провоспалительных цитокинов другими клетками (адипоцитами, фибробластами, клетками иммунной системы). Формируется порочный круг, поддерживающий хроническое низкоинтенсивное (lowgrade) воспаление и деструкцию кости и хряща в дугоотростчатом суставе. Механизмы воспалительного дегенеративно-дистрофического процесса в ФС позвоночника соответствуют типичному патогенезу остеоартрита крупных суставов. Было даже выдвинуто предположение, что цитокины, вырабатываемые в синовиальной оболочке суставов, могут распространяться и на корешки близлежащих нервов, приводя к возникновению симптомов, характерных для радикулопатии [5, 6].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОАРТРИТА ФС

Наиболее информативным для диагностики остеоартрита ФС является исследование свободы и объема движений. В большинстве случаев, боль при патологии суставов позвоночника усиливается при отклонении назад (переразгибании) и/или ротации. Наиболее часто используют тест Кемпа — сочетание экстензии, ротации и бокового сгибания, приводящее к повышенной нагрузке на ФС и усилению боли. Объем движений также может быть ограничен из-за болезненного напряжения мышц спины или шеи. Для этой патологии не характерны симптомы натяжения и выпадения (двигательные, чувствительные расстройства, изменение рефлексов, тазовые нарушения) [10].

В 2018 г. Gomez Vega JC и Acevedo-González JC провели исследование, целью которого было определить диагностическую ценность различных симптомов и тестов для выявления патологии ФС на поясничном уровне [11]. В исследовании приняли участие 30 пациентов с подтвержденным с помощью диагностической блокады местным анестетиком диагнозом. Анализ результатов выявил три наиболее значимых симптома и три положительных теста, характерные для большинства участников. Клинически у пациентов с фасеточным синдромом наблюдается аксиальная (но не корешковая) одно- или двусторонняя боль в пояснице, которая уменьшается при отдыхе, при этом боль в спине более интенсивна, чем в ноге. Наиболее информативными были тесты Кемпа, стресс-тест для ФС (у пациента, находящегося в положении лежа на спине, исследователь, подставив ладонь под пятку, поднимает вытянутую ногу вверх, просит противодействовать этому движению, а затем резко отпускает руку, что приво-

дит к усилению боли), пальпаторный тест (усиление боли при давлении на ФС) [11].

Для подтверждения клинического диагноза могут быть рекомендованы рентгенологическое исследование, МРТ или КТ соответствующего отдела позвоночника. При МРТ-исследовании выделяют три степени выраженности изменений в зависимости от наличия гипертрофии межпозвоночных суставов, остеофитов, сужения суставной щели и т. д. [12]. Необходимо обратить внимание на то, что наличие воспалительно-дегенеративных изменений дугоотростчатых суставов при нейровизуализации не всегда полностью соответствует клинической картине. По статистике у 60–70 % представителей старшей возрастной категории обнаруживаются бессимптомные изменения в ФС [13], формируя, так называемую группу риска по развитию болевого синдрома. Наибольшую диагностическую ценность с уровнем доказательности А имеет блокада местным анестетиком медиальных ветвей задней первичной ветви спинномозгового нерва, выполненная под рентгенологическим контролем [14].

ТРАЕКТОРИИ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ БОЛИ В СПИНЕ

В исследовании Downie AS и соавт. [7] были проанализированы истории болезней 1585 пациентов, обратившихся за медицинской помощью с жалобами на острую боль в спине. Результаты оказались неутешительными — после лечения, проведенного в соответствии с официальными международными рекомендациями, у 10–20 % пациентов острая боль трансформировалась в хроническую, то есть сохранилась в течение более 12 недель. Адекватно на терапию ответили 34,3 % пациентов, отметив выраженное уменьшение болевого синдрома на временном промежутке до 12 недель. Необходимо обратить особое внимание на то, что максимальный обезболивающий эффект у ответивших на лечение пациентов наблюдался в течение первых двух недель и в дальнейшем был стабилен. 14 % участников исследования почувствовали облегчение только к концу периода наблюдения, то есть только через 3 мес после начала лечения. 11 % больных констатировали возврат болевых ощущений после временного купирования болевого синдрома, а у 5 % сохранился весь болевой симптомокомплекс без изменений (рис. 2) [7].

Характеристика болевого синдрома по продолжительности

- Острая боль — до 6 недель
- Подострая боль — 6–12 недель
- Хроническая боль — более 12 недель

При анализе факторов риска рецидивов и хронификации болевых синдромов в популяции пациен-

Траектории развития боли в спине

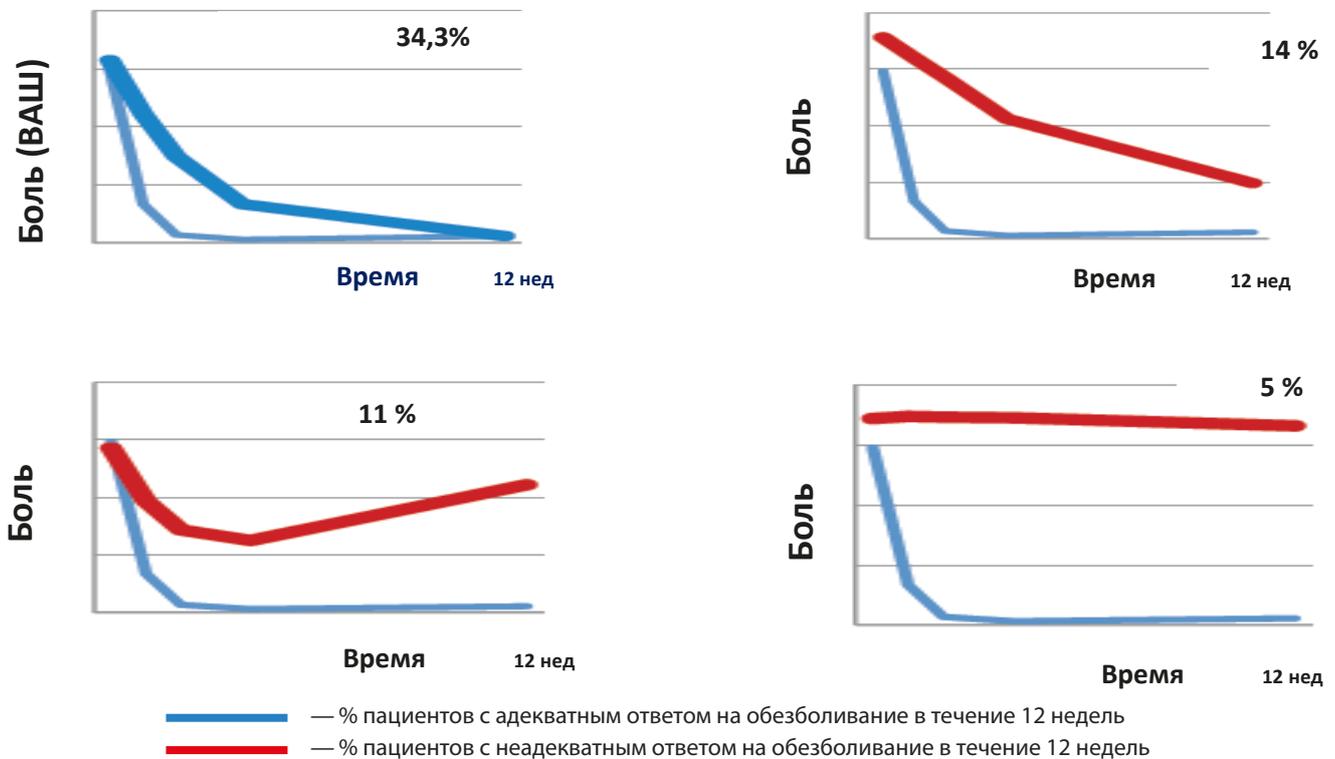


Рис. 2.

тов, принявших участие в исследовании, было выявлено две группы причин, снижающих эффективность обезболивания.

Первая группа клинических факторов риска

- высокая интенсивность боли
- неадекватное обезболивание
- длительность боли более 5 дней

Вторая группа социальных факторов риска

- депрессия
- тревога
- катастрофизация

На основании результатов проведенного исследования были получены убедительные доказательства необходимости адекватного, быстрого и стабильного купирования боли во временной промежуток до 14 дней, продемонстрирована важность индивидуальной профилактической работы с факторами риска, что позволяет гарантировать клинический успех в лечении пациентов с острой болью в спине, не допуская ее перерастания в хроническое состояние.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕРЕХОДА ОСТРОЙ БОЛИ В ХРОНИЧЕСКУЮ

• 1 этап — периферическая сенситизация на фоне воздействия повреждающих факторов

• 2 этап — активация микроглии и синтез провоспалительных цитокинов в спинном мозге (не в суставах) на сегментарном уровне

• 3 этап — развитие центральной сенситизации «снизу-вверх» вследствие мощной и/или длительной периферической ноцицептивной афферентации. Гипервозбудимость сенсорных волокон в ЦНС — один из самых значимых механизмов развития любой хронической боли. В частности, наблюдается при фасеточном синдроме и при поражении КПС

• 4 этап — нарушение нисходящего контроля боли (дезингибция). Первичные периферические повреждающие факторы утрачивают свое значение, а доминирующими становятся психо-социальные факторы (тревога, депрессия, катастрофизация) (рис. 3) [8].

МУЛЬТИДОМЕННЫЙ ПОДХОД

Для создания персонализированной программы терапии, основанной на биопсихосоциальном подходе, был создан «Алгоритм мультидоменного скрининга для пациентов с хронической неспецифической болью в спине» [9], у которых исключена серьезная патология (опухоль, инфекция, остеопороз, травмы).

Хроническая боль: стойкие структурные и функциональные изменения в мозге

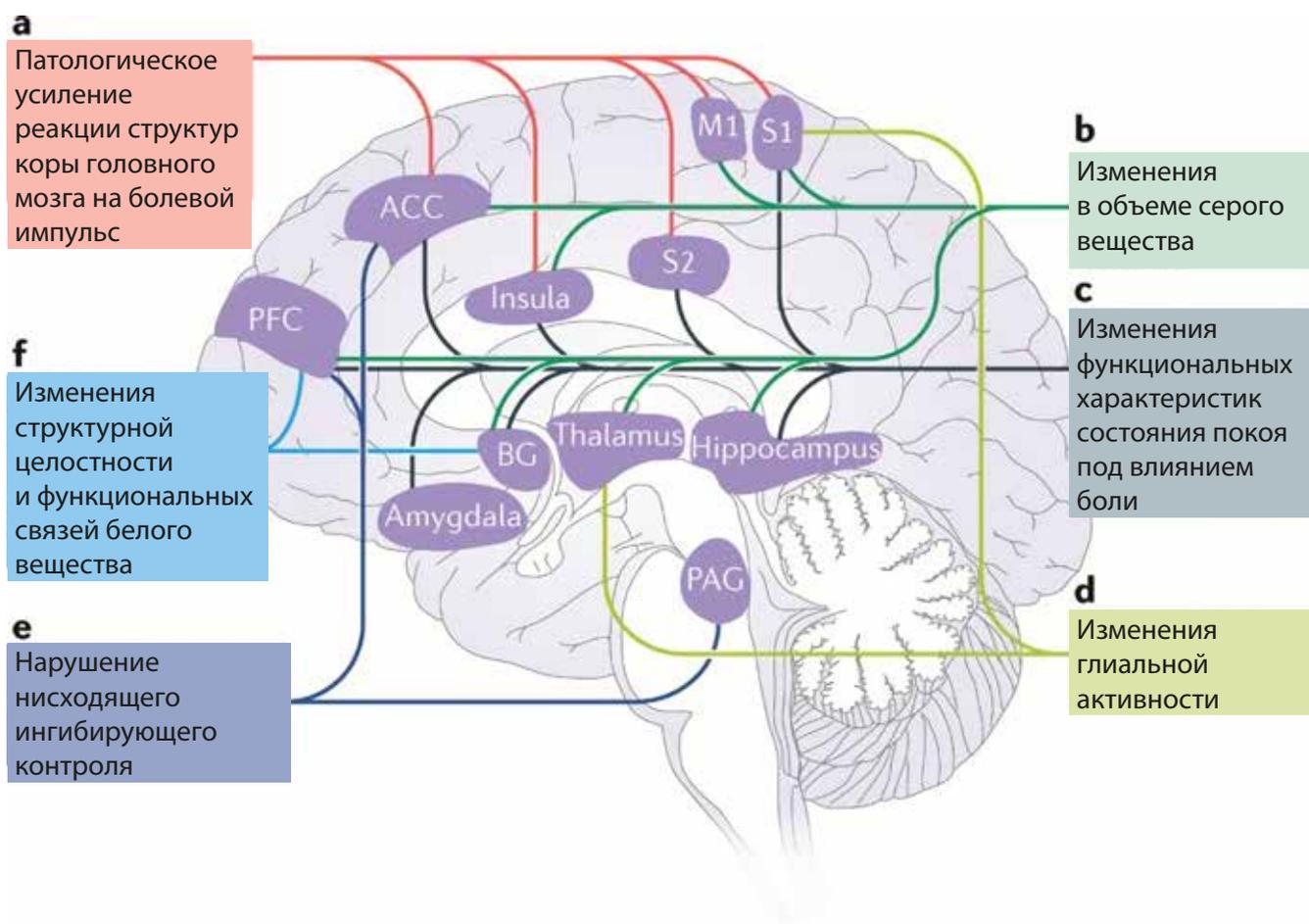


Рис. 3.

Мультидоменный подход включает индивидуальный скрининг каждого пациента по пяти доменам фенотипа боли:

- воспаление
- мышечный спазм
- центральная сенситизация
- нейропатический домен
- миофасциальный домен

И пять доменов по анализу статуса пациента, оказывающих влияние на восприятие боли:

- психосоциальный домен
- когнитивный домен
- ночной сон
- физическая активность
- коморбидность

Домен воспаление (характерен для фасеточного синдрома и поражения КПС):

- боль локализована в области повреждения
- обычно резко усиливается при движении
- при пальпации боль локализована
- отсутствие гипералгезии или аллодинии
- может сочетаться с другими симптомами воспаления (отек, покраснение)

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НПВП-ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

В соответствии с официальными международными рекомендациями по лечению острой боли в спине препаратами первой линии для терапии скелетно-мышечной боли являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Результаты мета-анализов, систематических обзоров, многочисленных рандомизированных контролируемых

исследований достоверно подтвердили эффективность практически всех представителей этой группы препаратов при боли в спине. В этой ситуации особое внимание необходимо обращать на профиль безопасности при выборе конкретного НПВП, который должен осуществляться с учетом риска возникновения осложнений, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. У больных с умеренным и высоким риском таких осложнений, коксибы — единственный класс препаратов, сочетающий высокий уровень обезболивания с благоприятным профилем безопасности при применении у пациентов среднего и старшего возраста, особенно при необходимости длительных курсов лечения (до 14 дней), рекомендованных при поражениях ФС и КПС [15].

В российской клинической практике широко применяется и хорошо зарекомендовал себя

представитель группы коксибов — эторикоксиб, представленный под торговым названием Аркоксиа® компании MSD. У препарата зарегистрировано новое показание — хроническая боль в нижней части спины. Терапевтическая доза при этой патологии составляет 60 мг в сутки, длительность курса лечения — до 12 недель. Несомненным преимуществом препарата Аркоксиа® является быстрое наступление выраженного обезболивающего эффекта — максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови фиксируется через 1 час и сохраняется в течение суток. Это гарантирует высокий комплаенс применения на фоне удобного для пациента однократного приема препарата в сутки [16].

Для реализации противовоспалительного потенциала препарата Аркоксиа® при поражении ФС и КПС рекомендуется длительный курс лечения

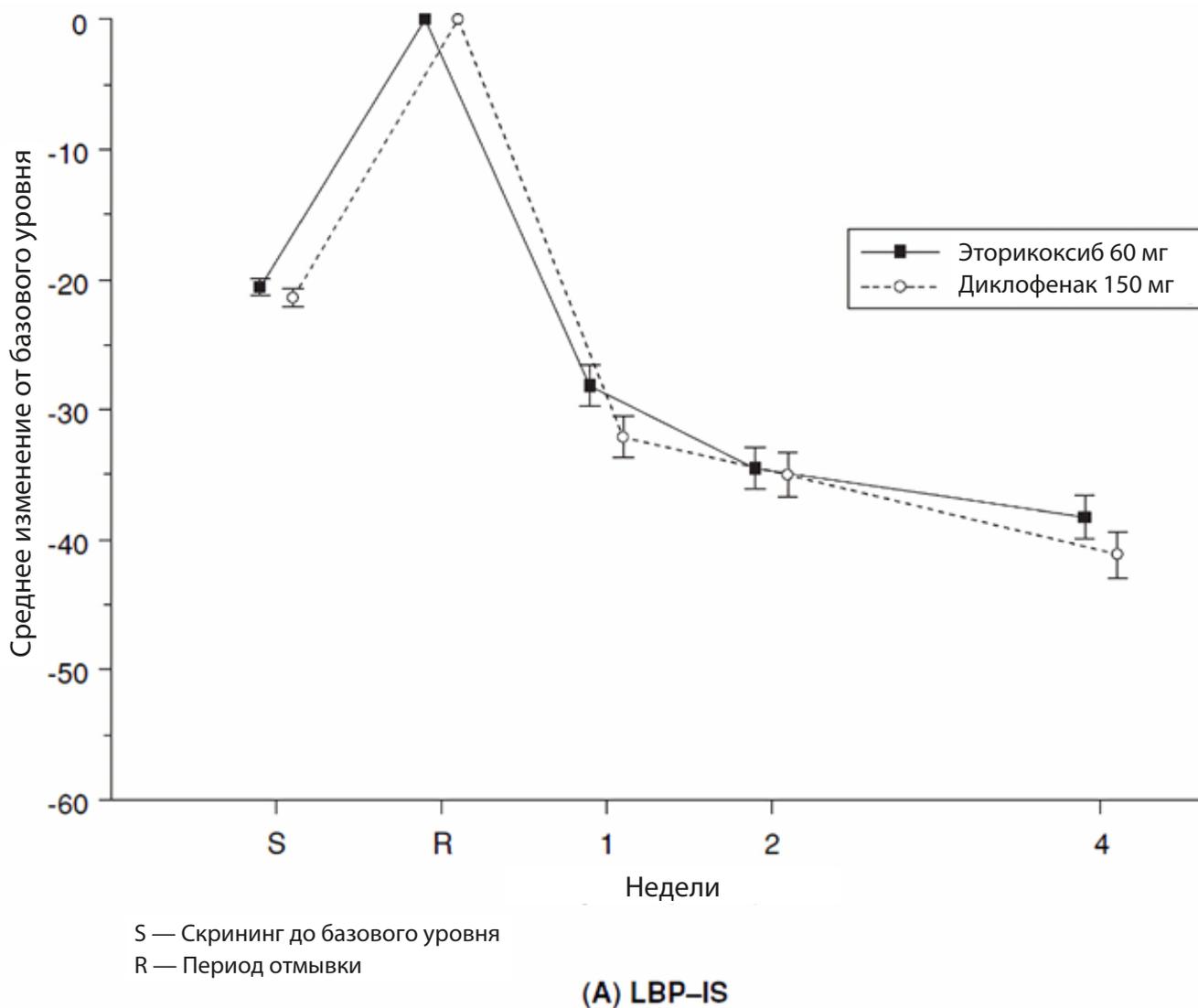


Рис. 4. Клиническая эффективность Аркоксиа® 60 мг и диклофенака 150 мг при хронической боли в нижней части спины.

до полного купирования низкоинтенсивного процесса воспаления в суставах позвоночника [23, 24]. Благоприятный профиль безопасности длительного применения эторикоксиба подтвержден обширной доказательной базой. De Vecchis R и соавт. (2014) в мета-анализе 17 исследований безопасности продемонстрировали достоверное отсутствие увеличения риска сердечно-сосудистых событий на фоне приема эторикоксиба по сравнению с плацебо и напроксеном. По данным мета-анализа 10 исследований безопасности, который провели Ramey D и соавт. в 2005 г., эторикоксиб показал в 2 раза меньшую частоту серьезных осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с традиционными НПВП [17, 18].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ЭТОРИКОКСИБА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

В исследовании Zerbinì C и соавт. сравнивалась эффективность и безопасность препарата Аркоксиа® таблетки в дозе 60 мг и диклофенака таблетки в дозе 150 мг у 446 пациентов с хронической болью в нижней части спины при длительности курса лечения 4 недели [19]. На протяжении 4 недель терапии была продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность Аркоксиа® 60 мг и диклофенака 150 мг (рис. 4).

Серьезные различия были зафиксированы в показателях профиля безопасности исследуемых препаратов. В течение 4 недель терапии в группе диклофенака 150 мг было зарегистрировано в 5 раз больше нежелательных явлений со стороны ЖКТ, чем в группе Аркоксиа® 60 мг ($p > 0,05$) (рис. 5). Частота повышения артериального давления в группах практически не отличалась и была незначительной — 5,4 % у пациентов, принимавших диклофенак, и 2,7 % в группе Аркоксиа® 60 мг ($p > 0,05$).

Эторикоксиб был широко исследован при остеоартрите крупных суставов — заболевании, патогенез которого сходен с остеоартритом ФС. В последнем крупнейшем мета-анализе 2018 г., посвященном сравнению эффективности различных пероральных лекарственных препаратов у пациентов с остеоартритом (44 РКИ, 19045 пациентов), было показано, что среди большого количества НПВП наиболее эффективным в отношении снижения интенсивности боли был эторикоксиб, в том числе, у пациентов с очень выраженной болью (≥ 60 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале — ВАШ) [20]. По результатам исследования, в тройку наиболее эффективных обезболивающих препаратов у пациентов с очень сильной болью вошли эторикоксиб, целекоксиб и ацеклофенак. В группе пациентов с менее выраженной болью наиболее эффективными оказались трамадол, целекоксиб и диклофенак.

Профиль безопасности: ЖКТ



В течение 4 недель терапии в группе диклофенака 150 мг зарегистрировано достоверно в 5 раз больше НЯ со стороны нижних отделов ЖКТ (диарея), чем в группе Аркоксиа 60 мг.

Рис. 5. Профиль безопасности. Аркоксиа® 60 мг и Диклофенак 150 мг.

ВЛИЯНИЕ ЭТОРИКОКСИБА НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ И ЦЕНТРАЛЬНУЮ СЕНСИТИЗАЦИЮ

Центральная сенситизация является одним из основных механизмов хронизации болевого синдрома. И способность препарата подавлять центральную сенситизацию является несомненным клиническим преимуществом, когда необходимо выбрать оптимальный НПВП для длительного применения.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Arendt-Nielsen L и соавт. [21] оценивали эффективность 4-х недельного курса препарата Аркоксия® 60 мг у 37 пациентов (средний возраст 63,3 года) с остеоартрозом коленных суставов. Средняя продолжительность болевого синдрома — 10,9 лет. Параметры периферической сенситизации определялись по ВАШ (интенсивность боли) и с помощью альгометрии (механическое давление в нескольких определенных точках в области коленного сустава). Параметры центральной сенситизации определялись количественным сенсорным тестированием (временная суммация, зоны гипералгезии). Результаты исследования продемонстрировали способность эторикоксиба повышать порог восприятия боли и оказывать модулирующее влияние на центральную сенситизацию в виде усиления временной

суммации и уменьшения зон гипералгезии (рис. 6). Способность препарата подавлять центральную сенситизацию коррелировала с уменьшением интенсивности боли и клиническим улучшением функций. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что часть анальгетического эффекта препарата Аркоксия® реализуется через центральные механизмы модуляции боли [21].

Коллектив авторов во главе с Moss P (2017) провели рандомизированное клиническое исследование, которое подтвердило результаты Arendt-Nielsen L и соавт. (2016) о терапевтическом влиянии препарата Аркоксия® на механизмы центральной сенситизации. Оценивалась эффективность 14-дневного курса Аркоксия® в дозе 60 мг по сравнению с плацебо по показателям интенсивности боли, функциональных возможностей пациентов, а также по таким клиническим маркерам центральной сенситизации, как локальная холодовая и механическая гипералгезия. В результате исследования было показано, что 14-дневное применение Аркоксия® приводило к снижению выраженности боли в среднем на 30,7 %, в то время как на фоне приема плацебо интенсивность боли нарастала. Кроме того, в группе больных, получавших эторикоксиб, отмечалось улучшение функциональных возможностей (оценка проводилась по шкале WOMAC, также измерялись

Механическое давление (кПа) в области коленного сустава до появления боли

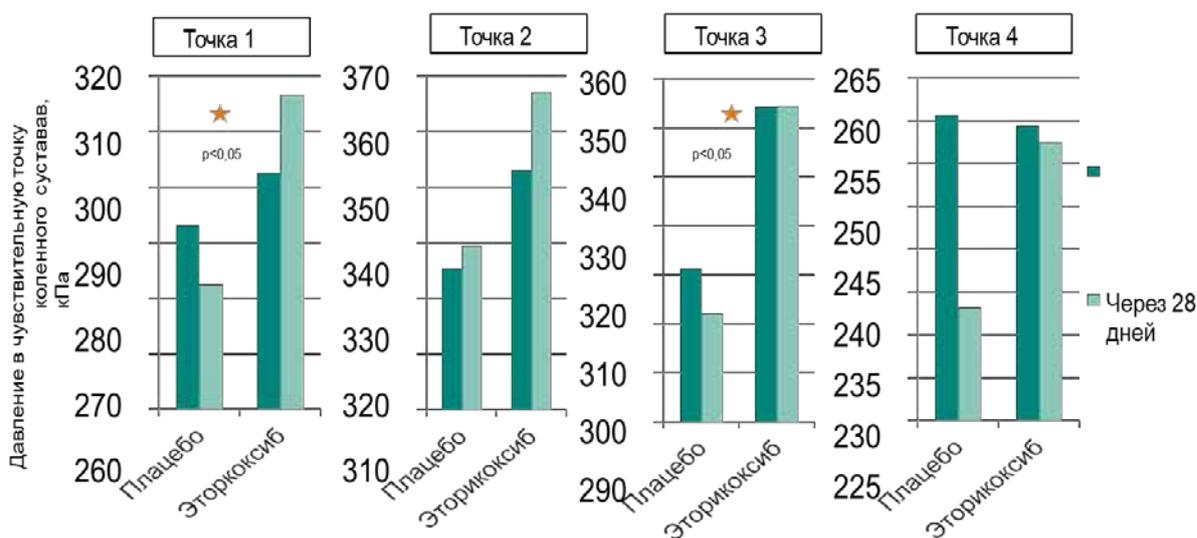


Рис. 6. Временная суммация (AUC) боли по шкале ВАШ (мм).

время вставания и пройденная за день дистанция), уменьшалась выраженность холодовой и механической гипералгезии. Улучшение последних двух параметров явилось доказательством способности Аркоксия® подавлять центральную сенситизацию и способствовать профилактике хронизации болевого синдрома [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый клинический подход к рациональной терапии пациентов с фасеточным синдромом и поражением КПС предполагает увеличение продолжительности курсов лечения НПВП до полного купирования болевой симптоматики и снятия всех признаков воспаления в пораженных структурах позвоночника. В свете новой парадигмы особое значение приобретает баланс эффективности и безопасности, который реализован в препарате Аркоксия®. Это единственный представитель группы НПВП с официально зарегистрированной возможностью применения до 12 недель при хронической боли в нижней части спины [25]. Однократный прием препарата способствует высокой комплаентности лечения, а двойной механизм действия обеспечивает клиническую эффективность и длительную ремиссию. Являясь представителем группы НПВП последнего поколения, препарат Аркоксия® широко применяется в российской клинической практике с 2009 г., демонстрируя эффективность и благоприятный профиль безопасности у пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины различной этиологии, в том числе обусловленной фасеточным синдромом.

Литература

1. Manchikanti L, Pampati VS, Fellows B, et al. Prevalence of lumbar facet joint pain in chronic low back pain. *Pain Physician*. 1999; 2:59-64.
2. Schwarzer AC, Wang S, Bogduk N, et al. Prevalence and clinical features of lumbar zygapophysial joint pain: A study in an Australian population with chronic low back pain. *Am Rheum Dis*. 1995; 54:100-6.
3. Bogduk N. Lumbar Facet Syndrome. In: Steven D. Waldman SD, ed. *Pain Management*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007. P. 769-76.
4. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol*. 2011; 40(1):13-23.
5. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Oct 1; 29(19):2091-5.
6. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Sep 1; 33(19):2041-6.
7. Downie AS, Hancock MJ, Rzewuska M, Williams ChM, Lin Ch-WC, Maher ChG. Trajectories of acute low back pain: a latent class growth analysis. *Pain*. 2016 Jan; 157(1):225-234.
8. Kuner R, Flor H Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017(18), 20-30.
9. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Алгоритм мультидоменного скрининга для пациентов с хронической неспецифической болью в спине.
10. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Apr; 9(4):216-24.
11. Gomez Vega JC, Acevedo-Gonzalez JC. Clinical diagnosis scale for pain lumbar of facet origin: systematic review of literature and pilot study. *Neurocirugia (Astur)*. 2018 Jun 14.
12. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol*. 2011; 40(1):13-23.
13. Kalichman L, Li L, Kim D, et al. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008; 33:2560-5. doi: 10.1097/BRS.
14. Saal JS. General principles of diagnostic testing as related to painful lumbar spine disorders: a critical appraisal of current diagnostic techniques. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2002; 27(22):2538-45.
15. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(3):247-65.
16. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo active comparator-controlled dose-ranging study. *Clin Ther*. 2004 May; 26(5):667-79.
17. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol*. 2014 Dec; 62(6):437-48.
18. Ramey D, Watson D, Yu C, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(5):715-22.
19. Zerbini C, Ozturk ZE, Grifka J, Maini M, Nilganuwong S, Morales R, Hupli M, Shivaprakash M, Giezek H, Etoricoxib CLBP Study Group. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2005 Dec; 21(12):2037-49.
20. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative Effectiveness of Oral Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis, 2018. *Modern Rheumatol*. 2018; 28(6).
21. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2016 Aug; 157(8):1634-44.
22. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Nov; 25(11):1781-91.
23. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166(7):514-30.
24. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10(2):4-11.
25. Инструкция по применению эторикоксиба. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5344.htm

Аркоксия®

Двойное действие против боли*

Анальгетический эффект¹

Противовоспалительный эффект¹

- Предлагает широкие терапевтические возможности: дозировки 30, 60, 90, 120 мг¹
- Может быть рекомендована при хронической боли в нижней части спины** и при боли в спине, вызванной ОА суставов позвоночника^{1,***}
- Сильнее других НПВП**** снижала боль при ОА по WOMAC²
- Двойной механизм действия: способствует снижению периферической и центральной сенситизации^{3,#}

Ключевая информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения АРКОКСИА®

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение хронической боли в нижней части спины. Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Воспалительные заболевания кишечника. Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA). Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Подтвержденная гиперкалиемия. Прогрессирующие заболевания почек. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм, головная боль, головокружение, слабость, сердцебиение, повышение АД, эсхиmioзы, отеки, задержка жидкости, гриппоподобный синдром, повышение "печеночных" трансаминаз.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 119021 Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе д. 11 стр. 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru. ENC-ETO-0044-RU 06.2020. ISI -1951.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аркоксия® ЛСР-009511/08 31.12.2019;

2. Jung S.Y. et al., Modern Rheumatology, 2018, vol.28, issue 6;

3. Arendt-Nielsen L. et al., Pain, 2016 Aug;157(8):1634-44.

*утверждение справедливо для РА, АС, острого подагрического артрита; **в дозе 60 мг до 12 недель; ***в дозе 30 и 60 мг;

****В исследовании проводилось сравнение с препаратами целекоксиб, napроксен, диклофенак, мелоксикам, ацеклофенак.;#в дозе 60 мг.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе 11к1
Бизнес-центр «Демидов»
Тел.: +7 495 916 7100 Fax: +7 495 916 7094 www.msd.ru

RU-CXB-00394;06-2021

Реклама



Возможность и целесообразность использования анальгетика центрального действия тапентадола в практике невролога

А. Б. Данилов, проф. кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

В обзоре рассмотрены результаты исследований эффективности и безопасности применения опиоидного анальгетика тапентадола у пациентов с хроническим болевым синдромом. В контролируемых исследованиях доказана эффективность применения тапентадола у пациентов с хронической болью в спине и нейропатической болью. Тапентадол существенно повышает качество жизни и качество сна больных; превосходит по профилю безопасности другие опиоиды, что позволяет рассматривать его в качестве стартовой опции при назначении опиоидных анальгетиков.

Ключевые слова: тапентадол, хроническая боль, опиоиды, обезболивание, нейропатия

ВВЕДЕНИЕ

Хронический болевой синдром, независимо от локализации, оказывает значительное негативное влияние на большинство аспектов качества жизни и повседневного функционирования пациента, что делает его социально-значимой медицинской проблемой [1, 2]. Распространенность боли существенно различается в зависимости от когорты пациентов: в Великобритании показатель варьирует от 13 до 50 %, при этом у 10–14 % пациентов болевой синдром существенно влияет на повседневную жизнь [3]. В США распространенность боли составляет от 7 % среди жителей в возрасте от 18 до 24 лет и 33,6 % для людей в возрасте ≥ 85 лет [4]. Практически половина пациентов с хронической болью (ХБ) в России (46,5 %) страдает от боли в спине [5]. В качестве стартовой терапии ХБ большинство клинических рекомендаций предлагают использование таких нефармакологических подходов, как обучение пациентов, физические упражнения и психотерапия, в дополнение к которым возможно назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [6].

Тапентадол, представляющий собой относительно новый опиоидный анальгетик, впервые одобрен для применения Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food

and drug administration, FDA) США в 2008 г., в 2010 г. препарат одобрен для использования на территории Европейского Союза [7]. В России тапентадол зарегистрирован в 2014 г. [8]. Лекарственное средство оказывает двунаправленное воздействие в качестве агониста μ -опиоидных рецепторов и ингибитора обратного захвата норадреналина в синаптической щели [9]. Выраженность обезболивающего эффекта тапентадола превышает показатель для трамадола и немногим ниже выраженности эффекта морфина [10].

В большинство рекомендаций по терапии ХБ, в том числе боли в спине и нейропатий, входит применение опиоидных анальгетиков при неэффективности первой-второй линии терапии [6, 11–13]. Применение опиоидных анальгетиков возможно у пациентов с подтвержденным соматическим характером боли, который не вызывает сомнений у специалиста и выявлен в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [14]. Рациональный этап, на котором следует назначать опиоидные анальгетики, по-прежнему является дискуссионным вопросом. В российских рекомендациях по терапии ХБ и в большинстве зарубежных руководств рекомендовано применение опиоидных анальгетиков у пациентов, для которых нефармакологические методы терапии и применение неопиоидных анальге-

тиков оказались неэффективными [11, 12, 15]. В то же время, национальные рекомендации в Канаде подчеркивают рациональность применения таких слабых опиоидов, как трамадол или кодеин, у пациентов с умеренно-выраженной болью даже в первой линии терапии а также устанавливают приемлемым назначением препаратов с умеренным или сильным обезболивающим эффектом (оксикодон, морфин, гидроморфин) у пациентов с умеренной болью во второй линии терапии или в качестве стартового лечения в случае сильной боли [14]. Подходящий момент для назначений опиоидов во многом определяет профиль пациента и длительность заболевания, поскольку продолжительная задержка назначения адекватного обезболивания значительно ухудшает качество жизни и последующий ответ пациентов на терапию [16]. Таким образом, опиоиды наиболее рационально применять у пациентов, которые получали неопиоидные анальгетики, физическую и психическую реабилитацию с субоптимальным эффектом, или у пациентов с сильной болью, независимо от предшествующей терапии.

Вместе с тем рутинное использование опиоидов в рутинной практике зачастую ограничено обеспокоенностью врачей риском развития привыкания, зависимости и серьезных побочных эффектов [17, 18]. Таким образом, целью данной работы является рассмотрение результатов исследований эффективности и безопасности тапентадола и других опиоидов для улучшения понимания возможностей анальгезии в рамках рутинной терапии хронического болевого синдрома.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТАПЕНТАДОЛА

ХБ в спине

Эффективность применения тапентадола в лекарственной форме с модифицированным высвобождением у пациентов с ХБ в спине изучили в ряде контролируемых клинических исследований и исследований реальной рутинной практики [19, 20]. В проспективном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании с активным и плацебо контролем Вунпак и соавт. (2010), принимали участие пациенты в возрасте старше 18 лет с болью в нижней части спины, не обусловленной злокачественным заболеванием, длительностью ≥ 3 мес. После периода отмывки в 3–7 дней выраженность болевого синдрома по цифровой рейтинговой шкале (numeric rating scale, NRS), в которой 0 — отсутствие боли, а 10 — самая сильная вообразимая боль, составляла ≥ 5 баллов. Пациентов в соотношении 1:1:1 рандомизировали для перорального приема тапентадола в дозе 100–250 мг 2 раза/сут ($n = 319$), ок-

сикодона в дозе 20–50 мг 2 раза/сут ($n = 318$) или плацебо ($n = 328$). Лечение включало трехнедельный период титрации дозы и 12 недель основного периода терапии. В качестве основного параметра эффективности оценивали изменение выраженности болевого синдрома по NRS. Дополнительно оценивали долю пациентов с улучшением оценок боли на ≥ 30 или ≥ 50 % по сравнению с исходными (рис. 1) [19].

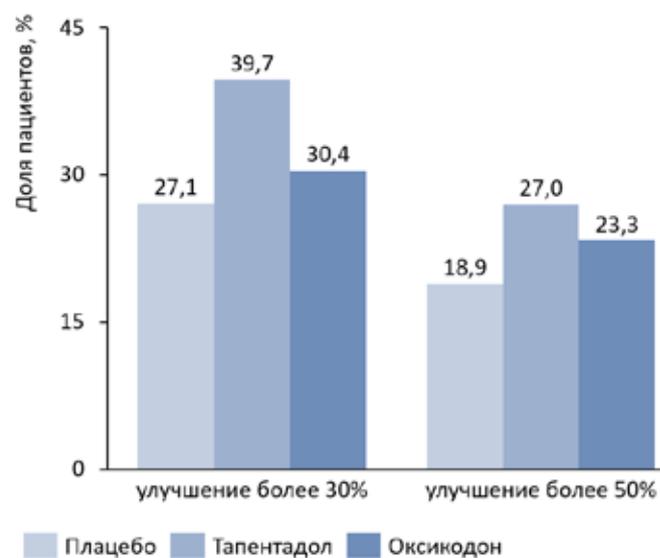


Рис. 1. Доля пациентов с ХБ в нижней части спины с ответом на терапию в течение 12 недель лечения тапентадолом, оксикодоном или плацебо [19].

Применение оксикодона было ассоциировано с большей долей пациентов, у которых наблюдали улучшение оценок выраженности боли на ≥ 30 или ≥ 50 % по сравнению с показателями, которые получили при использовании плацебо ($p < 0,05$ в обоих случаях межгруппового сравнения). Показатели ответа, полученные для оксикодона, оказались сопоставимы с таковыми у пациентов из группы плацебо ($p > 0,05$ при межгрупповом сравнении). При этом в отношении первичной конечной точки тапентадол и оксикодон в лекарственных формах с контролируемым высвобождением были сопоставимыми по эффективности [19].

Uberall и соавт. (2021) оценили эффективность применения тапентадола для лечения ХБ в нижней части спины в условиях реальной практики. Авторы использовали данные из немецкого регистра пациентов с ХБ. Тапентадол в лекарственной форме с контролируемым высвобождением получали 1285 больных, в то время как группу контроля составили 1285 пациентов, сопоставимых по демографическим характеристикам, которые принимали другие опиоидные анальгетики. Авторы отметили, что после 12 недель лечения среднесуточная выраженность

боли у пациентов, которые принимали тапентадол, была существенно ниже, чем у больных из группы сравнения ($p < 0,001$ при межгрупповом сравнении). Кроме того, на фоне использования тапентадола существенно реже происходило назначение дополнительной терапии боли в спине: антидепрессанты получали 2,3 % пациента из основной группы и 11,5 % пациента из группы сравнения, противосудорожные препараты — 3 и 13,4 % соответственно, миорелаксанты — 3,6 и 13,2 % соответственно [20]. Таким образом, применение тапентадола у пациентов с болью в нижней части спины сопоставимо по эффективности или превосходит таковую для других опиоидных анальгетиков, в том числе в условиях рутинной практики.

Хроническая нейропатическая боль

Эффективность использования тапентадола для купирования хронической нейропатической боли у пациентов с диабетической нейропатией изучили Schwartz и соавт. (2010). В исследование включали больных старше 18 лет с сахарным диабетом (СД) 1 или 2 типов и зарегистрированной болью на фоне диабетической полинейропатии в течение ≥ 6 мес. до включения в исследование, у которых отмечали адекватный контроль гликемии (уровень гликированного гемоглобина ≤ 11 %) и недостаточный ответ на используемый метод обезболивания (в случае применения опиоидов эквивалент дозы морфина ≤ 160 мг/сут перорально). Исходная оценка боли после периода отмывки составляла ≥ 5 баллов по 11-балльной NRS. Пациентов в соотношении 1:1 рандомизировали для терапии тапентадолом в лекарственной форме с контролируемым высвобождением перорально в дозе 100–250 мг 2 раза/сут ($n = 196$) или плацебо ($n = 193$). После 3 недель титрации дозы пациенты переходили в фазу поддерживающего лечения, которое длилось 12 недель [21].

В качестве основной конечной точки в исследовании использовали изменение оценок выраженности болевого синдрома по NRS. Различие средних оценок интенсивности болевого синдрома у пациентов из группы тапентадола и пациентов из группы плацебо составило $-1,3$ балла (95 % доверительный интервал [ДИ] от $-1,7$ до $-0,92$, $p < 0,001$). О выраженном или очень выраженном улучшении боли сообщили 64,4 % пациентов, получавших тапентадол, и 38,4 % больных из группы плацебо. Таким образом, эффективность тапентадола значительно превосходила действие плацебо [21].

В другом исследовании Schwittay и соавт. (2020) провели подгрупповой анализ эффективности применения тапентадола для терапии ХБ в рутинной клинической практике. Исходные данные были получены

из исследования реальной клинической практики, таким образом, анализ носил ретроспективный характер. В исследование включили данные пациентов, которые получали тапентадол в лекарственной форме с контролируемым высвобождением для лечения нейропатической, ноцицептивной или смешанной ХБ на фоне остеоартрита. Тапентадол получали 752 пациента в возрасте старше 65 лет и 282 больных в возрасте ≤ 65 лет. По данным авторов, снижение оценок выраженности боли на ≥ 50 % от исходных происходило у 67,6 % пациентов из группы > 65 лет и у 74,1 % пациентов в возрасте ≤ 65 лет [22].

Применение тапентадола в травматологии

Поляков Ю.В. и соавт. (2019) изучили эффективность применения тапентадола для купирования болевого синдрома у пациентов со смешанным болевым синдромом на фоне остеопоретических переломов позвонков. В исследование включили 19 пациентов с переломами, у которых терапия НПВП, трамадолом, габапентином или прегабалином оказалась неэффективной или наблюдали плохую переносимость препаратов. Больные принимали тапентадол перорально в дозе 50 мг 2 раза/сут на протяжении 3 мес. Выраженность болевого синдрома

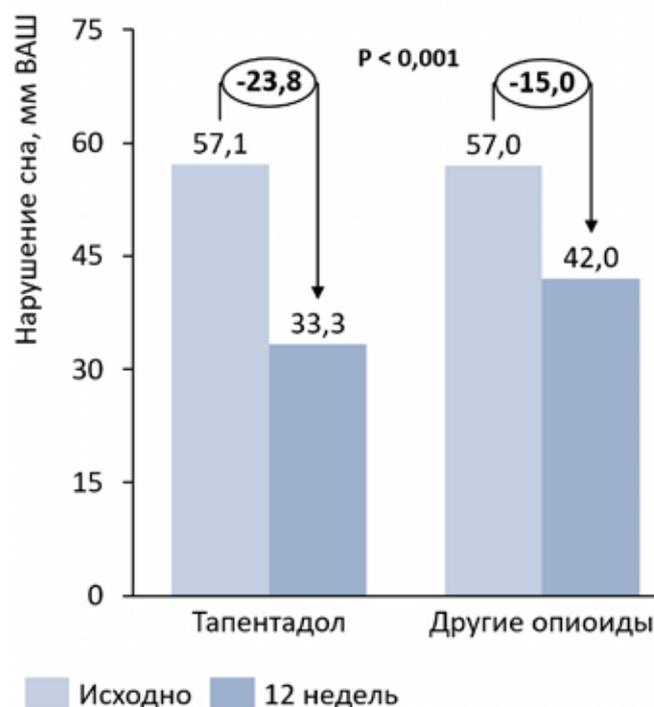


Рис. 2. Доля пациентов с ХБ в нижней части спины с ответом на терапию в течение 12 недель лечения тапентадолом, оксикодоном или плацебо [20].

Примечания: ВАС — визуальная аналоговая шкала; оценку нарушения сна проводили с использованием 100-мм ВАС; значение p указано для межгруппового сравнения показателей, полученных в конце исследования.

оценивали при помощи 100-мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). К третьему дню лечения у всех пациентов выраженность боли снижалась на 30 % и более, при этом 11 из 19 пациентов к 7 дню терапии снизили частоту приема тапентадола на 32 % [23].

ВЛИЯНИЕ ТАПЕНТАДОЛА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

В исследовании Vuynak и соавт. (2019), упомянутом выше, на фоне терапии тапентадолом или оксикодоном в лекарственных формах с контролируемым высвобождением наблюдали улучшение оценок качества жизни по данным краткой формы оценки качества жизни (short form 36, SF-36), при этом статистически значимые различия наблюдали в доменах болевого синдрома, влияния физического состояния на повседневную активность и физической функции [19]. Uberall и соавт. (2021) сообщили о более существенном улучшении качества жизни у пациентов, которые получали тапентадол, по сравнению с показателями, полученными на фоне терапии ХБ в нижней части спины другими опиоидными анальгетиками. Дополнительно установили, что у пациентов, получавших тапентадол, происходило статистически значимо более выраженное улучшение качества сна, чем на фоне использования других опиоидов (рис. 2) [20].

В исследовании Schwittay и соавт. (2020) установили, что у пациентов с диабетической полинейропатией, независимо от возраста, прием тапентадола приводил к улучшению всех основных компонентов качества жизни [22].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТАПЕНТАДОЛА

Тапентадол обладает хорошим профилем безопасности. К основным нежелательным явлениям (НЯ), которые развиваются на фоне использования тапентадола, относятся тошнота (30 %), рвота (18 %), дурнота (15 %) и головокружение (24 %). В то же время, причинами отмены терапии становятся только головокружение у 2,6 %, тошнота у 2,3 % пациентов, рвота у 1,4 % пациентов, дурнота в 1,3 % случаев и головная боль в 0,9 % случаев [24]. Etropoliski и соавт. (2011) отмечали, что тапентадол оказывает меньшее влияние на моторику кишечника и реже вызывает тошноту и рвоту, чем оксикодон [25]. В объединенном анализе данных трех клинических исследований, в которых проводили сравнение эффективности тапентадола (n = 980) и оксикодона (n = 1001) в лекарственных формах с контролируемым высвобождением для терапии хронического болевого синдрома при остеоартрите или боли в спине. Авторы отметили, что частота отмены исследуемой терапии по причине развития НЯ составила 18,3 % на фоне использования тапентадола по сравнению с 39,4 % среди пациентов, получавших оксикодон [26]. Freynhagen и соавт. (2020) провели систематический обзор и мета-анализ исследований, в которых оценивали эффективность и безопасность применения опиоидов для терапии хронического болевого синдрома. При объединенном анализе данных из 29 рандомизированных контролируемых исследований тапентадола и/или других опиоидов установили, что применение тапентадола было ассоциировано с меньшим

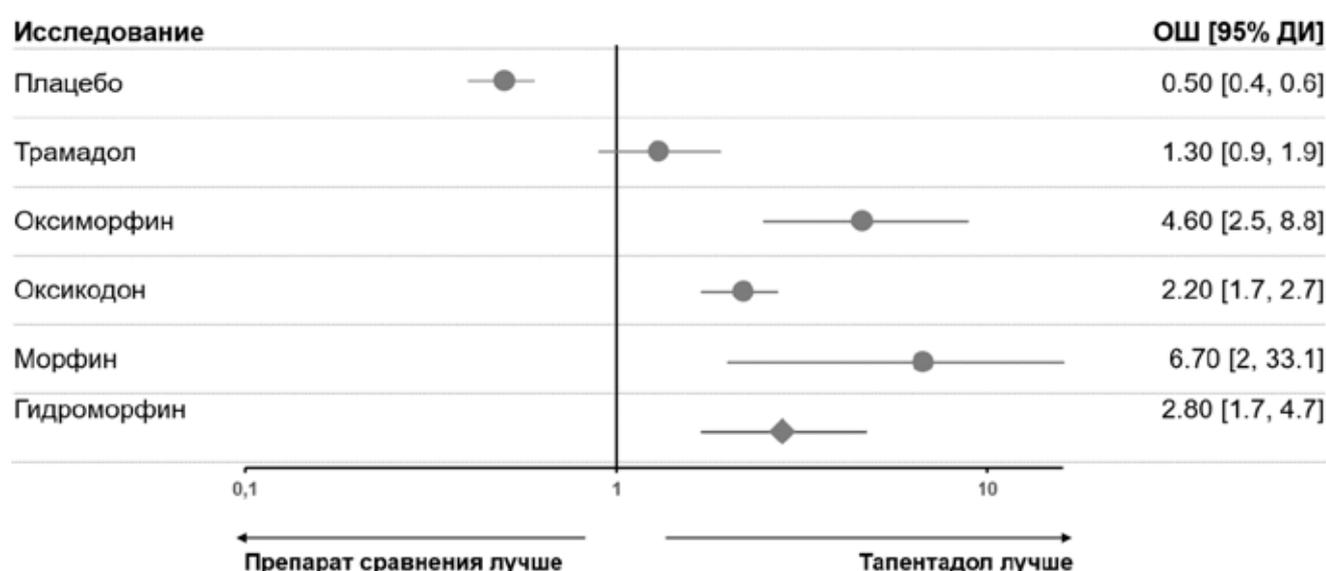


Рис. 3. Вероятность развития любых нежелательных явлений на фоне приема опиоидных анальгетиков или плацебо по сравнению с тапентадолом [27].

Примечания: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

риском любых НЯ, чем использование других препаратов данного класса [27].

Более приемлемый профиль безопасности, в частности, обусловлен отсутствием влияния тапентадола на обратный захват серотонина, таким образом риск серотонинового синдрома при использовании тапентадола существенно ниже, чем для трамадола [28]. Помимо этого, фармакокинетика тапентадола не зависит от активности изоферментов цитохрома P450, что снижает риск лекарственных взаимодействий [29, 30]. Тапентадол приводит к развитию зависимости реже, чем оксикодон (отношение шансов [ОШ] 0,35 [95 % ДИ от 0,21 до 0,58]), что, возможно, связано с более низкой аффинностью тапентадола к μ -опиоидным рецепторам [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные клинические исследования показали, что использование опиоидных анальгетиков и, в частности, тапентадола, является эффективным при терапии хронического болевого синдрома у пациентов, для которых лечение первой или второй линии оказалось не эффективным. Прием тапентадола был ассоциирован с существенным уменьшением выраженности болевого синдрома, а также улучшением качества жизни и сна пациентов. При этом в контролируемых исследованиях частота НЯ на фоне применения тапентадола была ниже, чем при использовании других опиоидных анальгетиков. Существенно более выраженное анальгетическое действие тапентадола при сопоставимой с трамадолом и другими слабыми опиоидами безопасности позволяет более широко назначать тапентадол в клинической практике. Эффективность тапентадола при умеренной / тяжелой ХБ, в т. ч. при нейропатической боли, и приемлемый профиль безопасности препарата формируют возможности для его применения в качестве стартового препарата группы опиоидов, а также в отдельных клинических ситуациях — при тяжелом болевом синдроме на момент начала терапии — в качестве компонента мультимодальной обезболивающей терапии первой линии в рутинной практике терапии боли.

Литература

- Katz N. The Impact of Pain Management on Quality of Life. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002 Jul 1;24(1, Supplement 1):S38–47.
- Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res*. 2016 Jun 28;9:457–67.
- Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019 Aug;123(2):e273–83.
- Dahlhamer J. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 15];67. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6736a2.htm>
- Медведева ЛА, Загорюлько ОИ, Гнездилов АВ. Хроническая боль: эпидемиология и социально-демографические характеристики пациентов клиники боли центра хирургии. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2016;4(3 (13)):36–43.
- Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin C-WC, Chenot J-F, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791–803.
- Australian Government Department of Health and Ageing. Australian Public Assessment Report for Tapentadol [Internet]. 2011 [cited 2021 Sep 15]. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-palexia.pdf>
- Регистрационное удостоверение №ЛП-002637 препарата Палексия, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Дата регистрации 22.09.2014 [Internet]. [cited 2021 Sep 15]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6b42f203-7b5d-44f6-a1a0-7051720e8b8b&t=
- Abuzarova G.R. et al. New methods of chronic pain pharmacotherapy. *СМ*. 2018;20(9):113–7.
- Singh DR, Nag K, Shetti AN, Krishnaveni N. Tapentadol hydrochloride: A novel analgesic. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(3):322–6.
- Давыдов ОС, Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Абузарова ГР, Амелин АВ и соавт. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. №4(58) (2019) [Internet]. 2018 Dec 20 [cited 2021 Sep 15]; Available from: <https://painrussia.ru/russian-journal-of-pain/10.25731/RASP.2018.04.025.php>
- Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей, общей практики (семейных врачей) Российской Федерации». Хроническая боль в спине. Клинические рекомендации. [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 15]. Available from: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/hbs.pdf>
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514–30.
- Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A, National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician*. 2011 Nov;57(11):1257–66, e407–418.
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *JAMA*. 2016 Apr 19;315(15):1624–45.
- Lynch ME, Campbell F, Clark AJ, Dunbar MJ, Goldstein D, Peng P, et al. A systematic review of the effect of waiting for treatment for chronic pain. *Pain*. 2008 May;136(1–2):97–116.
- Owens B. Opioid prescriptions down but some patients fear doctors now too strict. *CMAJ*. 2019 May 13;191(19):E546–7.
- Gatchel RJ. Is fear of prescription drug abuse resulting in sufferers of chronic pain being undertreated? *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2010 May;10(5):637–9.
- Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove J, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Aug;11(11):1787–804.
- Überall MA, Elling C, Eibl C, Müller-Schwefe GH, Lefebvre C, Heine M, et al. Tapentadol prolonged release in patients with chronic low back pain: real-world data from the German Pain eRegistry. *Pain Management* [Internet]. 2021 Aug 11 [cited 2021 Sep 15]; Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/pmt-2021-0058>
- Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jan;27(1):151–62.
- Schwittay A, Sohns M, Heckes B, Elling C. Tapentadol Prolonged Release for Severe Chronic Osteoarthritis Pain in the Elderly—A Subgroup Analysis of Routine Clinical Practice Data. *Pain Research and Management*. 2020 Apr 14;2020:e5759265.
- Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердан Ю.Р., Паличев Е.В., Квливидзе Т.З., Гурьянова Е.А. и соавт. Использование тапентадола в купировании смешанного болевого синдрома при остеопоретических переломах позвонков. ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ. 2019;140–1.
- Mosele BDM, Almeida DB de, Hess VB. Tapentadol: what every doctor needs to know about this new drug. *BrJP*. 2018 Mar;1:72–6.
- Etropolski M, Kelly K, Okamoto A, Rauschkolb C. Comparable efficacy and superior gastrointestinal tolerability (nausea, vomiting, constipation) of tapentadol compared with oxycodone hydrochloride. *Adv Ther*. 2011 May;28(5):401–17.
- Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician*. 2013 Jan;16(1):27–40.
- Freyhagen R, Elling C, Radic T, Sohns M, Liedgens H, James D, et al. Safety of tapentadol compared with other opioids in chronic pain treatment: network meta-analysis of randomized controlled and withdrawal trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2021 Jan 2;37(1):89–100.
- Fudin J, PharmD, DAIPM, FCCP, FASHP, Boglish P, et al. Ask The Expert: Is Tapentadol a Glorified Tramadol? [Internet]. *Practical Pain Management*. [cited 2021 Sep 15]. Available from: <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/opioids/tapentadol-glorified-tramadol>
- Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a μ -opioid receptor agonist and nor-adrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs*. 2011 May;25(5):359–70.
- Vadivelu N, Huang Y, Mirante B, Jacoby M, Braveman FR, Hines RL, et al. Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013;5:151–9.
- Cepeda MS, Fife D, Ma Q, Ryan PB. Comparison of the risks of opioid abuse or dependence between tapentadol and oxycodone: results from a cohort study. *J Pain*. 2013 Oct;14(10):1227–41.

СОВРЕМЕННЫЙ АНАЛЬГЕТИК ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ



Сокращенная информация по применению

Торговое наименование: Палексия. **МНН:** тапентадол. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг. **Фармакологические свойства.** Тапентадол – мощный анальгетик, являющийся агонистом μ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. Тапентадол непосредственно оказывает анальгетическое действие без участия фармакологически активных метаболитов. Тапентадол продемонстрировал эффективность при боли ноцицептивного, нейропатического, висцерального генеза и при боли, вызванной воспалительным процессом. Действие на сердечно-сосудистую систему: при тщательном изучении интервала QT никаких эффектов от приема терапевтических и превышающих терапевтические доз тапентадола в отношении интервала QT установлено не было. Тапентадол не оказывал значимых эффектов и на другие параметры ЭКГ (ЧСС, интервал PR, комплекс QRS, морфологию зубца T и U). **Показания к применению.** Хронический болевой синдром средней и высокой степени тяжести. Препарат применяется лишь при болевом синдроме средней и сильной интенсивности, требующем назначения опиоидных анальгетиков. **Противопоказания к применению.** Гиперчувствительность к тапентадолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; в ситуациях, когда противопоказаны препараты-агонисты μ -опиоидных рецепторов; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Полный перечень противопоказаний содержится в инструкции по применению.** **Режим дозирования и способ применения.** Препарат Палексия в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, следует принимать дважды в сутки, приблизительно через каждые 12 часов, независимо от приема пищи. Таблетку необходимо принять внутрь с достаточным количеством жидкости, не разжевывая, не разламывая и не растворяя. Рекомендуется постепенное снижение дозы препарата перед полной его отменой в целях предупреждения развития синдрома отмены. **Подробное описание способа применения содержится в инструкции по применению.** **Побочное действие.** Примерно у 65% пациентов, принимавших препарат Палексия в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, наблюдались побочные действия, преимущественно легкой или умеренной интенсивности. Наиболее частыми из них были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (тошнота, головокружение, рвота, сонливость и головная боль). **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**



Организация, принимающая претензии:

АО «Нижфарм». 603950, Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс-459.
Тел.: (831) 278-80-88, факс: (831) 430-72-28. med@stada.ru
РУ ЛП-002631 от 22.09.2014г.

Дата выхода рекламного материала август 2021 г.

*НА – норадреналин.

**Инструкция по медицинскому применению препарата Палексия, таблетки пролонгированного действия.

Информация предназначена для размещения в специализированных печатных изданиях для медицинских и фармацевтических работников.



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

Смена целевого назначения нимесулида, мощного ингибитора субъединицы VOAT1 рецептора SARS-CoV-2, для применения в качестве терапевтического адъюванта COVID-19

Mariafrancesca Scalise, Cesare Indiveri

Кафедра DiBEST (биологии, экологии, наук о Земле), отделение биохимии и молекулярной биотехнологии, Университет Калабрии, Аркаваката ди Ренде, Италия

Чрезвычайная ситуация в человеческой популяции, с которой мы столкнулись в настоящее время, требует быстрого поиска препаратов для лечения заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2. Однако создание новых препаратов — длительный процесс, не позволяющий получить результаты немедленно. Действительно, полное исследование начинается с углубления знаний о биологии вируса, затем переходит к идентификации его мишени в организме человека и разработке лекарства, далее проводятся испытания *in vitro* и *in vivo*, и, в заключение, испытания на людях; таким образом, по времени это занимает более 5 лет. Из описанного сценария очевидно, что необходимо выбирать альтернативные, намного более быстрые пути, когда уже есть актуальные знания о SARS-CoV-2. Этот вирус принадлежит к семейству коронавирусов, инфицирует позвоночных и является седьмым известным коронавирусом, инфицирующим людей; вспышка SARS-CoV-2, наряду с SARS-CoV и MERS-CoV — третий случай заражения человека вирусом семейства *Coronaviridae* от животного, ставший причиной крупной эпидемии тяжелого и угрожающего жизни заболевания [1, 2]. SARS-CoV-2, как и другие члены этого семейства, представляет собой оболочечный вирус, содержащий положительную цепь РНК, и быстро распространяется среди людей. Быстрое распространение инфекции, в сочетании с процентной долей смертельных случаев, подстегнуло усилия научного сообщества по изучению молекулярных механизмов ин-

фекции. Это основное знание имеет решающее значение для создания эффективных вакцин и лекарств, способных предотвратить и блокировать развитие или снизить тяжесть инфекции, соответственно. Подход, предложенный Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) для экономии времени — поиск среди старых одобренных и безопасных препаратов тех, которые позволяют активно лечить инфекцию SARS-CoV-2 благодаря случайно обнаруженному дополнительному эффекту. Таким образом, некоторые препараты уже выделялись как кандидаты для мега-исследования, названного «солидарность» (Solidarity), — клинического исследования способов лечения COVID-19: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-corona-virus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>).

Первый список включает (1) ремдесивир, который уже применяли против вируса эбола, способный ингибировать ключевой вирусный фермент — РНК-зависимую РНК-полимеразу [3]; (2) противомаларийные препараты хлорохин и гидроксихлорохин в связи с их способностью блокировать SARS-CoV-2 *in vitro*, что также было показано в группе пациентов с COVID-19 [4]; (3) комплексный препарат для лечения ВИЧ-инфекции ритонавир / лопинавир, обладающий протеазной активностью и показавший свою эффективность при коронавирусной инфекции MERS [5]; и (4) комплекс ритонавира / лопинавира в сочетании с интерфероном- β для моду-

лирования воспалительной реакции [6]. Тем временем, анализ в сравнении с другими известными коронавирусами дает основания заключить, что известная мишень вируса SARS, ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) [7], является одним из путей возможного взаимодействия SARS-CoV-2 с человеческой клеткой [8, 9]. Структура человеческого АПФ2 в комплексе с вирусным рецептор-связывающим доменом (РСД) с разрешением 2,9 Å, определенная недавно при помощи криоэлектронной микроскопии, подтверждает эту гипотезу [8]. Интересно, что трехмерная структура человеческого рецептора пролила свет на более сложную архитектуру гетеродимера, образуемого АПФ2 с V0AT1 (ACE2-V0AT1). АПФ2 состоит из внеклеточного пептидазного домена (ПД) и коллектриноподобного домена (КПД), который заканчивается одиночной трансмембранной α -спиралью. Функциональная группа АПФ2 взаимодействует с V0AT1 (SLC6A19), встроенным в мембрану белком, образованным 12 трансмембранными α -спиралями. V0AT1 принадлежит к семейству SLC6 и отвечает за зависимый от натрия транспорт нейтральных аминокислот, главным образом в кишечнике и почках [10]. Взаимодействие между АПФ2 и V0AT1 хорошо описано; действительно, АПФ2 играет основную роль в перемещениях V0AT1 в зоне плазматической мембраны клеток кишечника, но не почек, где шапероном V0AT1 является коллектрин. Комплекс, описанный Yan et al., характеризуется необычной сборкой, когда два гетеродимера, ACE2-V0AT1, образуют гомодимерную суперструктуру (ACE2-V0AT1)₂, как показано на рис. 1.

Предложенная роль V0AT1 заключается в стабилизации каждого отдельного гетеродимерного комплекса АПФ2-V0AT1 [8]. В соответствии с этим, наличие V0AT1 было решающим для определения трехмерной структуры всего комплекса. Кроме того, изучение суперструктуры (АПФ2-V0AT1)₂ выявило существование двух конформаций, названных «открытая» и «закрытая». Переход между двумя состояниями характеризуется координированными конформационными изменениями, в большей степени, на уровне АПФ2 и, в меньшей степени, на уровне V0AT1 [8]. Yan et al. показали, что вирусный РСД взаимодействует с (АПФ2-V0AT1)₂ только при нахождении рецептора в закрытом состоянии. Связывание с клеткой происходит на уровне ПД АПФ2, сходно с механизмом, уже описанным при инфекции SARS-CoV [8]. Необходимость суперструктуры для вирусной инфекции была подтверждена взаимодействием двух РСД с (АПФ2-V0AT1)₂ [8]. Хотя процесс интернализации вируса пока понят не до конца, по-видимому, в нем участвует также протеаза TMPRSS2; это должно отщеплять некоторые остатки АПФ2 при взаимодействии с РСД. На основании данных о структуре авторы предполагают, что V0AT1 играет регулируемую роль в рецепторном комплексе при взаимодействии АПФ2 с РСД. Все данные

о структуре в совокупности дают основания полагать, что даже если V0AT1 не взаимодействует с вирусом непосредственно, он может играть роль в интернализации вируса, стабилизируя и / или участвуя в конформационных изменениях рецептора [8]. Следовательно, напрашивается вывод, что рецепторный комплекс является многообещающей мишенью для лекарств при COVID-19. Таким образом, текущие исследования направлены на выбор одобренных препаратов, способных прямо или косвенно связываться с АПФ2 [9, 11]. Следует отметить, что мы ранее описали взаимодействие распространенного препарата нимесулида с крысиной изоформой транспортера V0AT1, фактически идентичной человеческой, с высоким сродством, выявленное по счастливой случайности [12]. Биохимические данные в сочетании с компьютерным анализом показали, что нимесулид полностью нарушает транспортную функцию V0AT1, достигая кармана, в котором происходит связывание с высоким сродством, доступного

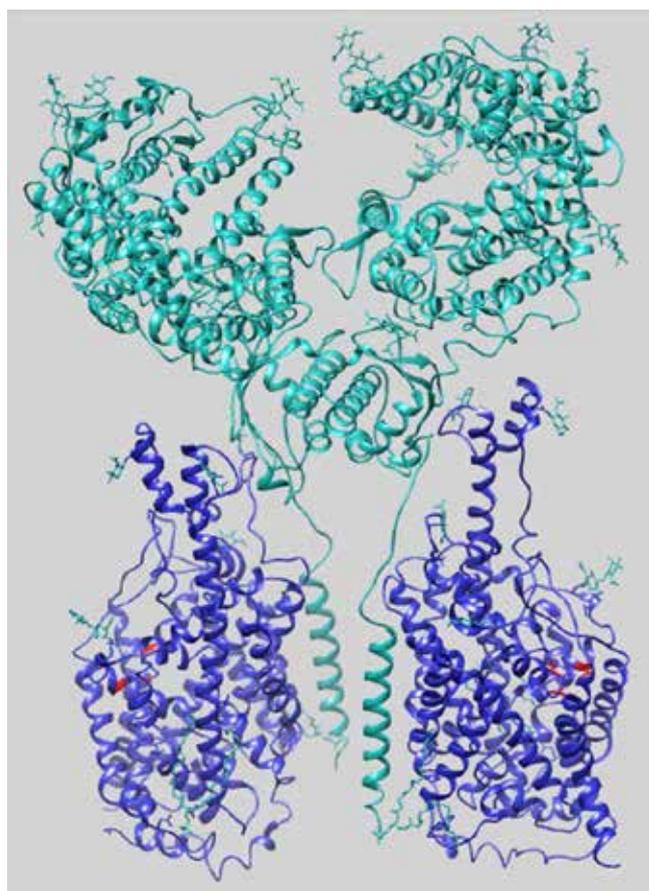


Рис. 1. Общая трехмерная структура суперкомплекса (АПФ2-V0AT1)₂. Структура (PDB: 6M18) представлена в закрытой конформации в виде ленты [8]. Суперструктура состоит из двух гетеродимеров АПФ2-V0AT1; каждый гетеродимер включает одну субъединицу АПФ2 (голубой) и одну субъединицу V0AT1 (синий). Красным показаны остатки, предположительно образующие участок связывания нимесулида на субъединице V0AT1.

из внеклеточной среды, как показано на рис. 1 [13, 14]. Эта предшествующая находка позволила нам исследовать применение нимесулида, чтобы препятствовать связыванию РСД на (АПФ2-ВОАТ1)₂. Однако нельзя гарантировать, что нимесулид действительно поможет при лечении COVID-19. Открытым вопросом остается присутствие рецептора (АПФ2-ВОАТ1)₂ в легких, ткань которых главным образом повреждается при вирусной инфекции. Действительно, как подчеркивалось выше, высокая экспрессия как АПФ2, так и ВОАТ1 наблюдается в кишечнике и почках, хотя их прямое взаимодействие показано только в кишечнике [10]. И наоборот, экспрессию в легких можно лишь предполагать исходя из имеющихся данных транскриптомики и протеомики, которые говорят о возможном присутствии АПФ2 и ВОАТ1 в легких в намного меньшем количестве, чем в кишечнике (www.uniprot.org). Таким образом, даже при отсутствии окончательного доказательства можно предположить наличие (АПФ2-ВОАТ1)₂ в легких. Интересно, что нимесулид не входил в список потенциальных препаратов для лечения COVID-19 при первом сетевом анализе [11]; однако по данным более поздних исследований *in silico* его включили в список потенциальных кандидатов для лечения инфекции COVID-19 [15, 16]. Своим комментарием мы указываем, что нимесулид следует добавить в список препаратов, уже исследующихся в качестве возможных средств для лечения COVID-19. В свете вышеуказанного, важно подчеркнуть, что мнения по поводу применения нимесулида противоречивы с самого начала и, фактически, фармакологическая мишень нимесулида по-прежнему установлена недостаточно точно [17]. Нимесулид никогда не входил в список одобренных препаратов в нескольких странах, включая США, в связи с его гепатотоксичностью [18]. По этой причине нимесулид был сначала отозван с рынка в Европе. После переоценки данных было установлено, что гепатотоксичность — редкое явление, и Комиссия по лекарственным препаратам для людей Европейского Агентства по лекарственным средствам (CHMP) подтвердила, что польза нимесулида перевешивает риски, разрешив его применение в Европе. В заключение, этот комментарий подчеркивает наличие молекулярных основ, которые, наряду с недавно опубликованными данными исследований *in silico*, дают основания рассматривать нимесулид в качестве дополнительного средства лечения COVID-19 в текущих исследованиях.

В российской клинической практике нимесулид занял позицию одного из лидеров рынка нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), который используется в качестве «универсального» анальгетика как для купирования острой боли, так и для длительного лечения пациентов с хроническими заболеваниями [1]. Нимесулид — единственный НПВП, относящийся к классу арилсульфонамидов и являющийся «ЦОГ-2 предпочтительным НПВП»,

поскольку, несмотря на избирательное воздействие на ЦОГ-2, он оказывает равное влияние на обе формы циклооксигеназы. В терапевтических концентрациях нимесулид ингибирует 88 % активности ЦОГ-2 и 45 % активности ЦОГ-1. Такой механизм действия нимесулида объясняет благоприятный профиль безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта и отсутствие выраженной сердечно-сосудистой токсичности по сравнению с коксибом [2].

Инновационная лекарственная форма, содержащая супердизинтегрант, способствующий трехмерному расширению таблетки (3D-эффект), объясняет мгновенное начало действия препарата (зарегистрирован под торговым наименованием Найз® компании Dr. Reddys). Уникальное свойство новой лекарственной формы препарата Найз стало неоспоримым преимуществом в скорости наступления обезболивающего эффекта по сравнению с другими дженериками нимесулида [3].

1. Насонов Е. Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата Нимесулид: новые данные // *PMЖ* 2001; 15: 6–13. http://dsm.ru/docs/analyt/spravka_10_2014.pdf.
2. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal-anti-inflammatory drug // *Curr Med Chem* 2008; 15: 278–83.
3. Обзор международной литературы по нимесулидам: 3D-дифференциация препарата Найз // *Manage Pain*, 2020, № 1.

Литература

1. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China. *Nature* 2020, 579, 265–269.
2. The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-nCoV and Naming It SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020, 5, 536–544.
3. Sheahan T. P., Sims A. C., Graham R. L., et al. Broad-Spectrum Antiviral GS-5734 Inhibits Both Epidemic and Zoonotic Coronaviruses. *Sci. Transl. Med.* 2017, 9.
4. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine Phosphate Has Shown Apparent Efficacy in Treatment of COVID-19 Associated Pneumonia in Clinical Studies. *Biosci. Trends* 2020, 14, 72–73.
5. Chan J. F., Yao Y, Yeung M. L., et al. Treatment with Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J. Infect. Dis.* 2015, 212, 1904–1913.
6. Arabi Y. M., Assiri A. Y., Assiri A. M., et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a Combination of Lopinavir/Ritonavir and Interferon-beta1b (MIRACLE trial): Statistical Analysis Plan for a Recursive Two-Stage Group Sequential Randomized Controlled Trial. *Trials* 2020, 21, 8.
7. Li F, Li W, Farzan M, et al. Structure of SARS Coronavirus Spike Receptor-Binding Domain Complexed with Receptor. *Science* 2005, 309, 1864–1868.
8. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural Basis for the Recognition of SARS-CoV-2 by Full-Length Human ACE2. *Science* 2020, 367, 1444–1448.
9. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1653–1659.
10. Camargo S. M., Singer D., Makrides V., et al. Tissue-Specific Amino Acid Transporter Partners ACE2 and Collectrin Differentially Interact with Hartnup Mutations. *Gastroenterology* 2009, 136, 872–882.
11. Gordon D. E., Jang G. M., Bouhaddou M., et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing. *Nature* 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9.
12. Pochini L., Seidita A., Sensi C., et al. Nimesulide Binding Site in the BOAT1 (SLC6A19) Amino Acid Transporter. Mechanism of Inhibition Revealed by Proteoliposome Transport Assay and Molecular Modelling. *Biochem. Pharmacol.* 2014, 89, 422–430.
13. Broer S. Amino Acid Transporters as Disease Modifiers and Drug Targets. *SLAS Discov.* 2018, 23, 303–320.
14. Yadav A., Shah N., Tiwari P. K., et al. Novel Chemical Scaffolds to Inhibit the Neutral Amino Acid Transporter B(O)AT1 (SLC6A19), a Potential Target to Treat Metabolic Diseases. *Front. Pharmacol.* 2020, 11, 140.
15. Cava C., Bertoli G., Castiglioni I. In Silico Discovery of Candidate Drugs against Covid-19. *Viruses* 2020, 12, 404.
16. Zhou Y., Hou Y., Shen J., et al. Network-Based Drug Repurposing for Novel Coronavirus 2019-nCoV/SARSCoV-2. *Cell Discov.* 2020, 6, 14.
17. Caiazza E., Ialenti A., Cicala C. The Relatively Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor Nimesulide: What's Going On? *Eur. J. Pharmacol.* 2019, 848, 105–111.
18. Kwon J., Kim S., Yoo H., et al. Nimesulide-Induced Hepatotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2019, 14, e0209264

Найз®

СИЛА 3D-ЭФФЕКТА



ТАБЛЕТКА НАЙЗ® РАСТВОРЯЕТСЯ
В СЧИТАНЫЕ СЕКУНДЫ
БЛАГОДАРЯ ДЕЗИНТЕГРАНТУ
КРАХМАЛ ГЛИКОЛЯТ* В СОСТАВЕ¹



УСКОРЕННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ
АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА¹



НАПРАВЛЕН НА ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ
И ВОСПАЛЕНИЯ²



ПРОГРАММА
ЗДОРОВЬЯ

Найз®

*Карбоксиметилкрахмал натрия

1. Правильный нимесулид — взгляд фармаколога. Г. Ю. Кнорринг, А. Л. Верткин, Доктор.ру, № 6 (165), 2019.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Найз® таблетки 100 мг № 20.

Регистрационные удостоверения П № 012824/02 от 20.03.2017; П № 012824/03 от 14.01.2019.



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

XII Междисциплинарный Международный Конгресс

MANAGE PAIN

УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ!

Глубокоуважаемые Коллеги!

Мы рады пригласить Вас на XII Междисциплинарный Международный Конгресс «Manage Pain» (Управляй Болью!), который состоится **08-10 ноября 2021 года в Москве гибридном формате, в Конференц центре Отеля Holiday Inn Moscow Sokolniki**, по адресу ул. Русаковская, дом 24.

Мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация, которую можно пройти на официальном сайте проекта WWW.MANAGEPAIN.RU



Напоминаем Вам, что мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация:
<https://managepain.ru/congress/registration/>

В Конгрессе примут участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты по проблеме боли. Трёхдневная конференция будет включать в себя пленарные сессии, сателлитные симпозиумы, мастер-классы и клинические разборы. По мимо этого, все три дня будет проходить масштабная фармакологическая выставка.

Предстоящий конгресс будет междисциплинарным, приглашаются неврологи, терапевты, врачи семейной медицины, психологи, психиатры, анестезиологи, хирурги, нутрициологи, урологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением болевых синдромов.

Желаем всем участникам успешной работы и интересного общения!

**С уважением,
Сопредседатель Организационного Комитета
Руководитель Программного Комитета Конгресса**