

# MANAGE PAIN

управляй болью

---

научно-практический журнал

№1/26

**EFiC**  
EUROPEAN PAIN FEDERATION

  
АССОЦИАЦИЯ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ





**ПОГОС ПРЕСС**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

**PAININFO.RU**



# Анксилера®

Анксиолитик двойного действия для пациентов с тревогой любой выраженности<sup>1-6</sup>

-  Лечит тревогу: препарат активен с 1-го дня приема<sup>7</sup>
-  Применяется от нескольких дней до 4-6 недель
-  Поддерживает привычный уровень активности<sup>2-6</sup> (без когнитивных нарушений и негативного влияния на скорость реакций)\*
-  Способствует нормализации сна при приеме не менее 4-х недель<sup>8</sup>

*Впустите свет в жизнь пациента!*

 x 3 раза в день  или  x 2 раза в день

**УДОБНАЯ СХЕМА ПРИЕМА\*\***



\* Возможна незначительная сонливость, появляющаяся в первые дни приема и обычно исчезающая самостоятельно в процессе лечения. В связи с риском возникновения сонливости следует избегать управления автотранспортом и деятельности, требующей повышенного внимания, например, управления различными механизмами. \*\* Удобная схема приема подразумевает индивидуальный подбор дозы, в зависимости от состояния больного, а также возможность принимать препарат независимо от приема пищи (указания о соблюдении времени применения препарата по отношению к приему пищи отсутствуют в ОХЛП).

1. Общая характеристика препарата Анксилера®. Электронный ресурс: [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC). Последняя дата доступа: 15.05.2025. 2. Александровский Ю. А., Краснов В. Н., Незнанов Н. Г., Ромасенко Л. В. Эффективность этифоксина в сравнении с феназепамом при лечении пациентов с расстройствами адаптации (открытое рандомизированное контролируемое исследование). Рос. психiatr. журнал. 2010; 1: 74-78. 3. Micallef J., et al. Fundam Clin Pharmacol 2001; 15: 209-216. 4. Verleye M., et al. 2002; 44(2):167-172. 5. Verleye M., et al. Neurosci Lett. 2001; 301(3): 191-194. 6. Constantin D., et al. Am J Ther. 2020; 27(4): e375-e386. 7. Sartory G., Rust J. The effects of a single administration of etifoxine on several psychological tests. Psychopharmacologia. 1973; 29(4): 365-384. 8. Менделевич В. Д. Диссомнические (инсомнические) расстройства: психоневрологическая дилемма в диагностике и терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2016; 116(11-2): 18-23.



АО «Нижфарм», 603105, РФ, г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7.  
Дата выпуска: Июль 2025. POS-20270724-1271

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

# MANAGE PAIN

## управляй болью

научно-практический журнал

№ 1/26

### СОДЕРЖАНИЕ

#### Обзор

**Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 при нейродегенеративных заболеваниях: перспективы и проблемы** ..... 3

*Zhou Z.D., Yi L., Poplawska-Domaszewicz K., Chaudhuri K.R., Jankovic J., Tan E.K.*

**От пуринов к пуринергической сигнализации: молекулярные функции и заболевания человека** ..... 15

*Huang Zh., Xie Na, Illes P., Di Virgilio F., Ulrich H., Semyanov A., Verkhatsky A., Sperlagh B., Yu Shu-G., Huang C., Tang Y.*

#### Клинические и доклинические исследования

**Эффективность и безопасность римегепанта у пациентов, отвечающих на терапию триптанами, и резистентных к триптанам** ..... 30

*Данилов Ан.Б.*

#### Новые тенденции

**Обновление данных об анксиолитических и нейропротекторных свойствах этифоксина** ..... 37

*Nuss P., Ferreri F., Bourin M.*

#### Практические рекомендации

**Тизанидин. Достижения в фармакологии, терапии и создании лекарственных форм** ..... 46

*Ling-Ling Zhu, Yan-Hong Wang, Quan Zhou*

## Главный редактор

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

## Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

## Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

### Редакция журнала

Директор: Гейне М.В.

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

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

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

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

### Адрес редакции:

111250, Москва, ул. Красноказарменная, 12

e-mail: [info@logospress.ru](mailto:info@logospress.ru)

<http://logospress.ru>

**ЛОГОС ПРЕСС**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

# Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 при нейродегенеративных заболеваниях: перспективы и проблемы

*Реферативный перевод*

**Источник:** Pharmacological Research 216 (2025) 107770

Z. D. Zhou, L. Yi, K. Poplawska-Domaszewicz, K. R. Chaudhuri, J. Jankovic, E. K. Tan

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) относятся к классу соединений, которые снижают уровень глюкозы в крови и потребление энергии, имитируя действие эндогенного инкретинного гормона ГПП-1 после его высвобождения в кишечнике на фоне приема пищи. Они используются для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения, одновременно оказывая системное воздействие на различные органы, включая головной мозг, печень, поджелудочную железу, сердце и кишечник. Пациенты с СД2 имеют более высокий риск развития нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), включая болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Гентингтона (БГ), что указывает на нарушение регуляции в сети передачи сигналов инсулина при этих заболеваниях. Результаты недавних экспериментальных исследований показали, что агонисты рецепторов ГПП-1 обладают защитным действием, модулируя нейровоспаление, окислительный стресс, митохондриальные и аутофагические функции, а также патологическую агрегацию белков. Это вызвало огромный интерес медицинского сообщества к этому классу соединений с точки зрения перспектив в лечении нейродегенеративных заболеваний. В этом обзоре демонстрируются новейшие клинические и экспериментальные достижения в области лечения НДЗ с использованием агонистов ГПП-1, подтверждающие преимущества этого терапевтического подхода.

## **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ДИАБЕТОМ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЕЙ**

Недавние исследования подчеркивают клинические и биологические связи между СД2 и НДЗ [1–3]. При сочетании у пациента СД2 и НДЗ наблюдается более быстрое прогрессирование когнитивных и двигательных нарушений. Это позволяет обоснованно предположить, что дисрегуляция инсулиновой сигнализации лежит в основе патофизиологии БА и БП [4–6]. Все больше данных свидетельствует о том, что аномально нарушенная инсулиновая сигнализация усугубляет окислительный стресс, нарушает функцию митохондрий, усиливает воспалительные реакции, способствует накоплению  $\alpha$ -синуклеина, тау-белка и  $\beta$ -амилоидных пептидов, а также вызывает нейродегенерацию в различных моделях БА [7–11]. Более того, нейропротекторные свойства инсулина при БА и БП были описаны [12–16]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании интраназальное введение инсулина улучшило когнитивные функции и показатели Единой унифицированной шкалы оценки БП международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) у пациентов с БП [12]. Интраназальное введение инсулина также улучшало когнитивные функции у пациентов с БА [13]. Инсулин преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с помощью инсулиновых транспортеров и связывается с рецепторами в головном мозге, активируя

нижележащие сигнальные пути и поддерживая физиологические функции головного мозга [14]. Сигнальные пути фосфатидинозитол-3-киназы / протеинкиназы В (PI3K / AKT) и Ras-митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) являются двумя основными вторичными сигнальными путями, активируемыми инсулином, которые опосредуют действие различных нижестоящих молекул или эффекторов, таких как фактор транскрипции FoxO, ядерный фактор каппа В (NF-κB), мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR), каспаза-9 и гликогенсинтазакиназа-3β (GSK-3β), оказывая нейропротек-

торное действие (рис. 1) [15, 16]. Однако длительное применение может вызвать десенситилизацию к инсулину, снижая эффективность лечения НДЗ [17]. Альтернативные противодиабетические стратегии без десенситилизации инсулина становятся перспективными методами лечения [18]. Гормоны инкретина, вырабатываемые кишечником, в частности ГПП-1 и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП), которые усиливают высвобождение инсулина и подавляют секрецию глюкагона в ответ на прием пищи — перспективные нейропротекторные средства при БА и БП [15].

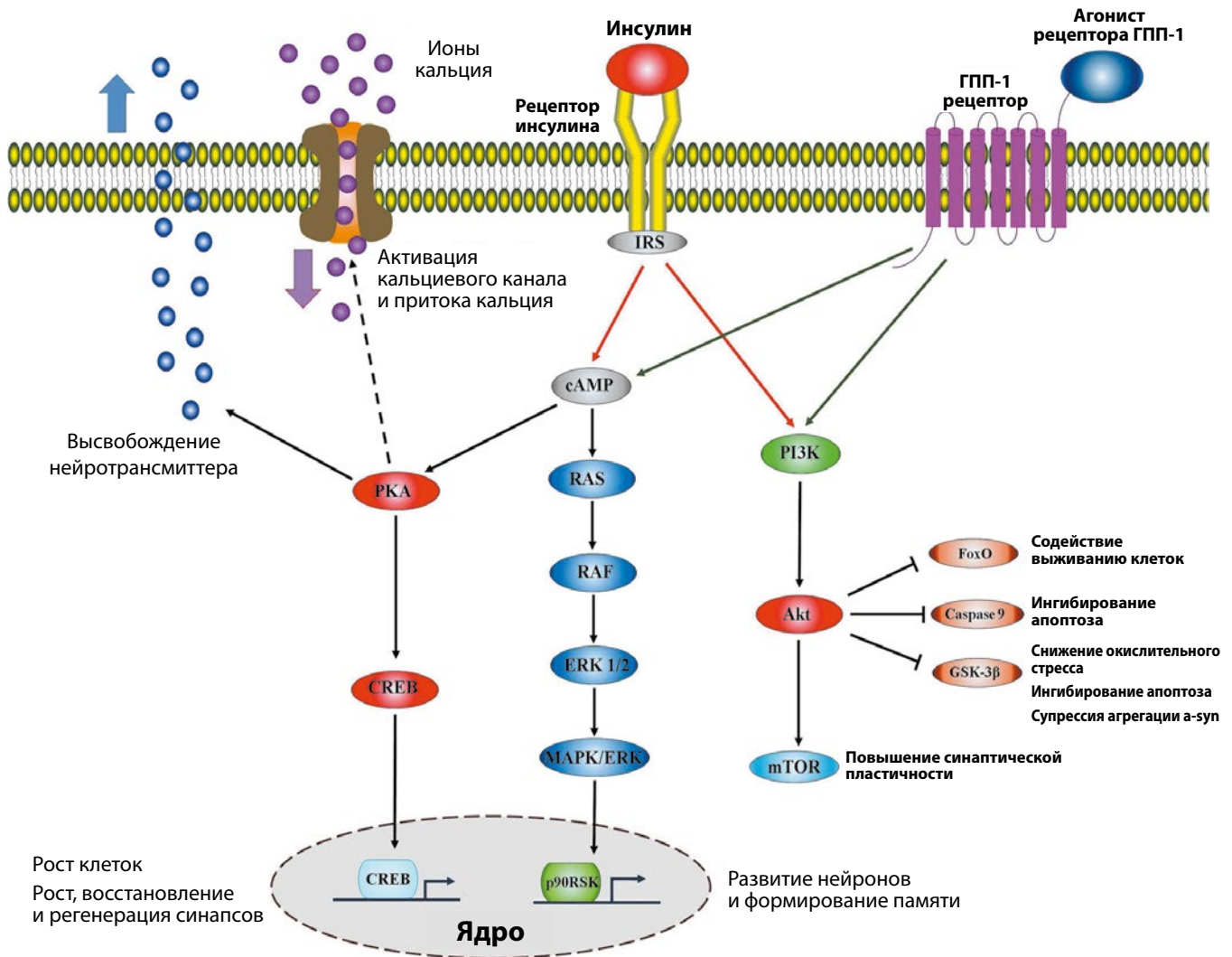


Рис. 1. Механизм нейропротекторного действия инсулина и инкретиновых гормонов в головном мозге\*

\* Дизрегуляция инсулиновой сигнализации играет роль в развитии нейродегенеративных заболеваний: усугубляется окислительный стресс, нарушаются функции митохондрий, усиливаются воспалительные реакции, накапливаются α-синуклеин, тау-белок и β-амилоидные пептиды, ускоряются процессы нейродегенерации в головном мозге. Инсулин проникает через гематоэнцефалический барьер и воздействует на инсулиновые рецепторы в головном мозге, активируя нижележащие сигнальные пути и поддерживая физиологические функции мозга. Пути PI3K / AKT и MAPK являются двумя основными вторичными сигнальными путями, активируемыми инсулином, которые опосредуют действие различных нижестоящих молекул или эффекторов, таких как FoxO, mTOR, каспаза-9 и GSK-3β, проявляя свои нейропротекторные свойства. Связывание рецептора ГПП-1 агонистами усиливает сигнальный каскад, повышая уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который, в свою очередь, активирует несколько нижестоящих молекул, таких как MAPK, PI3K и PKA, и их сигнальные пути, особенно пути PI3K-Akt и MAPK, для ингибирования нейродегенерации, повышения экспрессии белков, связанных с ростом, содействия регенерации нейронов, снижения окислительного стресса, восстановления митохондриальной дисфункции и подавления патологической агрегации белков.

## ГЛЮКАГОНОПОДОБНЫЙ ПЕПТИД-1 И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ

ГПП-1 — это инкретиновый гормон, состоящий из 31 аминокислоты, который образуется при посттрансляционной обработке проглюкагона. ГПП-1 в основном секретируется в ответ на прием пищи энтероэндокринными L-клетками желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы и некоторыми нейронами в ядре одиночного тракта [18, 19]. Секретируемый ГПП-1 взаимодействует с рецепторами, модулируя секрецию инсулина, опосредуя метаболизм глюкозы и липидный гомеостаз, подавляя воспалительные реакции и поддерживая сердечно-сосудистые и нейронные функции [19, 21]. Структурно рецептор ГПП-1 принадлежит к семейству G-белковых рецепторов с внеклеточным N-концевым доменом, содержащим шесть консервативных цистеиновых остатков, основным доменом, включающим семь трансмембранных спиралей и взаимосвязанные петлевые области. Рецепторы ГПП-1 широко экспрессируются во многих тканях и органах [20, 22]. В поджелудочной железе активация рецепторов

ГПП-1 способствует секреции инсулина, подавляет высвобождение глюкагона и усиливает пролиферацию и выживаемость  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (рис. 2) [23]. В ЖКТ стимуляция рецепторов ГПП-1 снижает аппетит, замедляет опорожнение желудка и секрецию соляной кислоты (рис. 2) [24]. В почках секретируемый ГПП-1 связан с натриурезом и диурезом, так как вызывает почечную вазодилатацию, увеличивает кровоток, повышает скорость клубочковой фильтрации, ингибирует ионный обмен в проксимальном канальце и снижает реабсорбцию воды и бикарбоната (рис. 2) [25, 27]. В печени, мышцах и адипоцитах ГПП-1 увеличивает поглощение глюкозы и облегчает липолиз (рис. 2) [28, 29]. В сердце введение ГПП-1 способствует облегчению поступления глюкозы в миокард, усиливает рост кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, а также может уменьшить выраженность инфаркта (рис. 2) [30, 31]. Более того, нейропротекторные эффекты ГПП-1 связаны со способностью уменьшать нейровоспаление, ингибировать гибель нейронных клеток и способствовать нейрогенезу (рис. 2) [32–34].



Рисунок 2. Биологические свойства рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в организме человека\*

\* **Рецептор ГПП-1** — это белок с семью трансмембранными доменами, широко экспрессирующийся во многих тканях и органах. В поджелудочной железе активация рецептора ГПП-1 усиливает секрецию инсулина, подавляет высвобождение глюкагона и способствует пролиферации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. В желудочно-кишечном тракте стимуляция рецептора ГПП-1 снижает аппетит, замедляет опорожнение желудка и секрецию соляной кислоты. В почках секретируемый ГПП-1 связан с натриурезом и диурезом. В печени, мышцах и адипоцитах ГПП-1 способствует поглощению глюкозы и облегчает липолиз. В сердце введение ГПП-1 способствует поглощению глюкозы миокардом, усиливает рост кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, а также уменьшает выраженность инфаркта. Нейропротекторные эффекты ГПП-1 связаны с его способностью уменьшать нейровоспаление, подавлять гибель нейронных клеток и стимулировать нейрогенез.

## **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1**

Агонисты рецепторов ГПП-1 демонстрируют многообещающие терапевтические эффекты при НДЗ, благодаря сложным механизмам, защищающим нейроны от повреждения и способствующим процессам регенерации. Эти механизмы включают усиление инсулиновой сигнализации, подавление нейровоспаления, повышение антиоксидантной способности, стимуляцию биогенеза митохондрий, усиление функций лизосом и ингибирование апоптоза. Агонисты рецепторов ГПП-1 усиливают инсулиновую сигнализацию в мозге посредством активации путей PI3K / Akt и MAPK, противодействуя синаптической дисфункции, связанной с инсулинорезистентностью, и апоптозу нейронов [34, 35]. Они также подавляют нейровоспаление, ингибируя путь ядерного фактора каппа-B (NF-κB) и нуклеотид-связывающего пиринового домена-3 (NLRP3), приводя к снижению продукции провоспалительных цитокинов и уменьшению реактивности микроглии [36]. Агонисты рецепторов ГПП-1 ослабляют окислительный стресс за счет повышения активности антиоксидантных ферментов, супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, влияя на ядерный фактор Nrf<sup>2</sup> (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) [37].

Nrf<sup>2</sup> — это ключевой белковый фактор транскрипции, который служит главным регулятором клеточной защиты, контролируя экспрессию генов, отвечающих за антиоксидантную защиту, детоксикацию и восстановление клеточного баланса (редокс-гомеостаз) в ответ на окислительный стресс. Активация Nrf<sup>2</sup> запускает экспрессию более 200 генов, включая ферменты, которые нейтрализуют свободные радикалы, а также гены, участвующие в метаболизме лекарств, репарации ДНК и аутофагии, что делает его важной мишенью для терапии различных заболеваний, связанных со стрессом и воспалением [37].

Агонисты рецепторов ГПП-1 стимулируют митохондриальный биогенез модуляцией PGC-1α (коактиватор 1α рецептора гамма, активируемого пероксисомными пролифераторами) и SIRT1 (сиртуин 1, «белок долголетия»). Сиртуин 1 деацетилюет и активирует PGC-1α, запуская процесс биогенеза митохондрий, метаболизма и реагирования на стресс, что делает эти молекулярные структуры ключевыми регуляторами энергетического гомеостаза, старения и возрастных НДЗ [38]. Еще один ключевой механизм нейропротекции этой группы средств, стимуляция аутофагии и лизосомального клиренса патологических белков через пути AMPK / mTOR / TFEB. AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа) подавляет mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), снимая «торможение»

с TFEB (transcription factor EB, регулирующий клиренс в клетках), который активирует гены биогенеза лизосом и аутофагосом, обеспечивая удаление белковых агрегатов, ассоциированных с НДЗ и старением. Это основной путь очистки клетки и он жизненно важен для ее нормального функционирования [39, 40].

Агонисты рецепторов ГПП-1 могут напрямую ингибировать апоптоз за счет увеличения экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и снижения активации каспазы-3, основного фермента, запускающего и реализующего гибель клетки [41]. Также установлено, что агонисты рецептора ГПП-1 стимулируют нейрогенез и синаптическую пластичность через сигнальный путь CREB (белок, связывающий элемент ответа на цАМФ) и BDNF (нейротрофический фактор мозга). BDNF запускает фосфорилирование CREB, а в ответ повышается экспрессия гена BDNF, создавая «петлю» положительной обратной связи, критически важную для выживания нейронов и сохранения синаптических функций [32, 42].

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 ПРИ ДИАБЕТЕ**

Агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП применяются при лечении СД2. Однако природный ГПП-1 имеет короткий период полураспада и инактивируется дипептидилпептидазой IV (ДПП-4), что ограничивает его фармакологическое применение [43, 44]. В настоящее время разработан ряд синтетических препаратов посредством модификации аминокислотной последовательности нативного ГПП-1, обладающих устойчивостью к ДПП-4 и сниженным почечным клиренсом [45]. На сегодняшний день шесть агонистов рецепторов ГПП-1, включая эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, альбиглутид, дулаглутид и семаглутид, одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения СД2 [21, 46]. Гомология этих синтетических препаратов с нативным ГПП-1 варьируется от 50 % (природная пептидная структура экзендина-4) до 97 % (модифицированный человеческий нативный глюкагоноподобный пептид) [47–57].

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 ПРИ БА**

Доклинические исследования подтверждают потенциальную эффективность агонистов рецепторов ГПП-1 при БА. Показано, что лираглутид предотвращает потерю памяти у трансгенных мышей APP / PS1, что подтверждается синаптической протекцией в гиппокампе [58]. Лираглутид ингибирует агрегацию β-амилоидного белка, стимулируя нейрогенез и снижая нейровоспаление в коре головного мозга

**Таблица. Результаты II фазы клинических испытаний агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона**

Препарат	Пациенты	Продолжительность	Дозировка	Клинические результаты	Побочные эффекты	Ссылка
<b>Терапевтические эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 при болезни Альцгеймера</b>						
<b>Лираглутид</b>	204 пациента с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести	Подкожные инъекции лираглутида один раз в день в течение 52 недель	До 1,8 мг в день	Лираглутид улучшает когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с группой плацебо.		[71]
<b>Лираглутид</b>	38 пациентов с болезнью Альцгеймера	Подкожные инъекции лираглутида один раз в день в течение 26 недель	До 1,8 мг в день в дополнение к обычному приему лекарств.	Лираглутид не улучшает когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с группой плацебо.	Тошнота Снижение веса	[72]
<b>Эксенатид</b>	21 пациент с ранней стадией болезни Альцгеймера	Подкожные инъекции эксенатида дважды в день в течение 18 месяцев.	До 10 мкг дважды в день в дополнение к ингибиторам ацетилхолинэстеразы.	Эксенатид не улучшает когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с группой плацебо.	Тошнота. Потеря аппетита.	[74]
<b>Терапевтические эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 при болезни Паркинсона</b>						
<b>Эксенатид</b>	60 пациентов с болезнью Паркинсона средней степени тяжести	Подкожные инъекции эксенатида один раз в неделю в течение 48 недель, после чего следует 12-недельный период отмены препарата.	2 мг в неделю в дополнение к обычному приему лекарств.	Эксенатид улучшает двигательный контроль у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с группой плацебо.	Реакции в месте инъекции Потеря веса Тошнота Запор	[77]
<b>Лираглутид</b>	63 пациента с идиопатической болезнью Паркинсона	Подкожные инъекции лираглутида один раз в день в течение 52 недель	До 1,8 мг в день в дополнение к обычному приему лекарств.	Лираглутид улучшает немоторные симптомы и повседневную активность у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с группой плацебо.	Тошнота Потеря аппетита Диспепсия Реакции в месте инъекции Боль в спине	[78]
<b>Ликсисенатид</b>	156 пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона	Ежедневные подкожные инъекции ликсисенатида в течение 12 месяцев, за которыми следует 2-месячный период отмены препарата.	До 20 мкг в день в дополнение к обычному приему лекарств.	Ликсисенатид замедляет развитие двигательных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с группой плацебо.	Тошнота Рвота Головная боль Гастроэзофагеальный рефлюкс Диарея	[79]

Окончание табл.

Препарат	Пациенты	Продолжительность	Дозировка	Клинические результаты	Побочные эффекты	Ссылка
<b>NLY01*</b>	255 пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона	подкожные инъекции NLY01 один раз в неделю в течение 36 недель	До 5 мг в неделю в качестве монотерапии	Препарат NLY01 не улучшает двигательные и не двигательные симптомы у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с группой плацебо.	Тошнота Запор Рвота Головная боль Головокружение Реакции в месте инъекции	[80]
<b>Эксенатид</b>	194 пациента с болезнью Паркинсона и сахарным диабетом 2 типа	подкожные инъекции эксенатида или плацебо один раз в неделю в течение 96 недель	2 мг в неделю в дополнение к дофаминергической терапии.	Эксенатид не приводит к улучшению двигательных и не двигательных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с группой плацебо.	Реакции в месте инъекции, тошнота, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, потеря веса.	[81]

\*NLY01 — экспериментальный агонист рецепторов ГПП-1

у трансгенных мышей APP / PS1 [58, 59]. Аналогичные терапевтические эффекты препаратов этой группы были продемонстрированы на различных моделях мышей с БА [60, 61]. Лечение эксенатидом эффективно снижает накопление  $\beta$ -амилоида, предотвращает синаптическую деградацию, снижает окислительный стресс и уменьшает митохондриальную дисфункцию в гиппокампе у трансгенных мышей с моделью БА [62]. У мышей, получавших стрептозоцин, дулаглутид подавлял гиперфосфорилирование тау-белка и улучшал способность к обучению и памяти за счет усиления сигнального пути PI3K / AKT / mTOR, центрального внутриклеточного механизма, регулирующего рост, деление, метаболизм и выживание клеток [63]. Нейропротекторные свойства ликсисенатида были продемонстрированы на нескольких моделях БА — лечение ликсисенатидом способствовало восстановлению способности к обучению и улучшению памяти, подавляло нейрональные воспалительные реакции, ингибировало накопление  $\beta$ -амилоида и фосфорилирование тау-белка [64–66]. ГИП — еще один инкретиновый гормон, который действует в синергии с агонистами рецепторов ГПП-1 [67]. В исследованиях определены терапевтические эффекты двойных агонистов рецепторов ГПП-1 / ГИП [68–70]. В частности, двойные агонисты могут эффективно улучшать синаптическую пластичность, восстанавливать потерю памяти, снижать уровень провоспалительных цитокинов и подавлять образование амилоидных бляшек в мозге трансгенных мышей с БА [68].

На сегодняшний день сообщается о положительном результате применения лираглутида (лечение более 1 года) при БА в клинических исследованиях II фазы [71]. Эксенатид и кратковременное применение лираглутида не снижают когнитивные нарушения у пациентов с БА [72–74]. Результаты недавнего исследования показали, что семаглутид может значительно снизить риск развития БА, и в настоящее время изучаются его потенциальные терапевтические возможности у этой категории пациентов [75, 76]. Информация о результатах клинических исследований II фазы эффективности агонистов рецепторов ГПП-1 при БА и БП приведена в таблице.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИРАГЛУТИДА ПРИ БА

Терапевтическое действие лираглутида на когнитивные функции оценивалось в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы с участием 204 пациентов с легкой и умеренной формой БА. Все участники были распределены случайным образом для получения подкожных инъекций лираглутида (до 1,8 мг) или плацебо один раз в день в течение 12 месяцев. Терапия лираглутидом пре-

дотвортила снижение уровня метаболизма глюкозы в головном мозге и улучшила когнитивные функции пациентов. Результаты фиксировались в показателях когнитивной подшкалы и оценках исполнительных функций на основании нейропсихологических тестов [71]. Снижение уровня метаболизма глюкозы в головном мозге свидетельствует о когнитивных нарушениях, синаптической дисфункции и прогрессировании заболевания. Восстановление метаболизма глюкозы на фоне терапии лираглутидом подтвердило его нейропротективную эффективность.

Однако, лираглутид не предотвратил когнитивное снижение в клиническом исследовании с участием 38 пациентов с БА. В нем участники были случайным образом распределены для получения подкожных инъекций лираглутида (до 1,8 мг) или плацебо один раз в день в течение 26 недель. Лечение лираглутидом улучшило показатели метаболизма глюкозы, но не привело к улучшению когнитивных показателей [72]. Аналогичные результаты были получены при краткосрочном применении лираглутида (12 недель) у лиц с жалобами на когнитивные нарушения (с БА в семейном анамнезе) [73].

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСЕНАТИДА ПРИ БА**

Безопасность и переносимость эксенатида оценивались в рандомизированном, двойном слепом и плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы у 21 пациента с ранней стадией БА. Пациенты были случайным образом разделены на две группы для получения подкожных инъекций эксенатида (до 10 мкг) или плацебо дважды в день в течение 18 месяцев в дополнение к ингибиторам ацетилхолинэстеразы. Не было выявлено существенных различий в когнитивных функциях и клинических проявлениях между пациентами с БА, получавшими эксенатид или плацебо. По сравнению с плацебо, эксенатид значительно снизил уровни  $\beta$ -амилоида во внеклеточных везикулах, что позволяет предположить, что эксенатид подавляет амилоидоз при БА. В группе эксенатида чаще наблюдались побочные эффекты со стороны ЖКТ, по сравнению с плацебо [74].

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕМАГЛУТИДА ПРИ БА**

Потенциальные терапевтические возможности семаглутида как нейропротектора были подтверждены в ходе экспериментального исследования, основанного на анализе 1 094 761 карт пациентов с СД2 без ранее диагностированной БА. Карты были предоставлены Общенациональной базой данных электронных медицинских документов. Результаты этой масштабной исследовательской работы продемонстрировали, что терапия семаглутидом зна-

чительно снижает риск развития и первичной диагностики БА (от 40 до 70 %) по сравнению со всеми известными противодиабетическими препаратами (инсулины, метформин, сульфонилмочевина, тиазолидины и др.). Полученные данные были достоверны и статистически сопоставимы в различных подгруппах пациентов, сформированных по возрасту, полу и степени ожирения [76]. Обнадеживающие данные о превентивных свойствах семаглутида при БА инициировали исследования для доказательства потенциально модифицирующей роли препарата при этом заболевании. III фаза клинических испытаний с участием 1840 пациентов с БА на ранней стадии получают терапию семаглутидом с целью предотвращения прогрессирования когнитивного снижения [75].

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 ПРИ БП**

Есть данные, что эксенатид защищает дофаминергические нейроны, усиливает синтез дофамина и снижает выраженность двигательных нарушений в индуцированных моделях БП, на крысах [86]. Непрерывное введение эксенатида ингибирует гибель дофаминергических нейронов, снижает количество провоспалительных молекул, подавляет активацию микроглии и увеличивает нейрогенез в модели на крысах с диабетом [87]. В модели на мышах с предварительно сформированными фибриллами  $\alpha$ -синуклеина показано, что модифицированный эксенатид длительного действия с увеличенным периодом полувыведения около 88 часов останавливает потерю дофаминергических нейронов за счет уменьшения агрегации белка  $\alpha$ -синуклеина и предотвращения опосредованной микроглией трансформации астроцитов в нейротоксический фенотип [88]. Ликсисенатид способен улучшать пролиферацию клеток-предшественников гиппокампа, повышать экспрессию генов нейротрофического рецептора тирозин-киназы типа 2 (NTRK2) и mTOR в гиппокампе, а также улучшать способность к распознаванию у мышей на высокожировой диете [89].

Эксенатид, ликсисенатид и лираглутид показали положительные результаты в клинических испытаниях II фазы в качестве дополнительной терапии при БП [77–79]. Терапевтические эффекты семаглутида и эксенатида с пролонгированным высвобождением при БП находятся на стадии исследования [21]. Информация об агонистах рецепторов ГПП-1, протестированных в клинических испытаниях II фазы при БП, представлена в таблице.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСЕНАТИДА ПРИ БП**

Терапевтические эффекты эксенатида описаны в исследовании II фазы с участием 60 пациентов

с БП в начальной стадии. Пациенты были случайным образом разделены на две группы для получения подкожных инъекций 2 мг эксенатида или плацебо еженедельно в течение 48 недель в дополнение к их обычным лекарствам, после чего следовал 12-недельный период отмены. У пациентов, получавших эксенатид, двигательный контроль был лучше, чем в группе плацебо, согласно двигательным субшкалам Единой рейтинговой шкалы БП Общества двигательных расстройств (MDS-UPDRS) (Часть III). Частыми побочными эффектами были реакции в месте инъекции и желудочно-кишечные симптомы [77]. Показатели «эмоционального благополучия» были лучше у пациентов с БП, получавших эксенатид, чем у группы плацебо. Но, улучшение немоторных симптомов не сохранялось после прекращения приема препарата, что позволяет предположить, что эксенатид может оказывать независимое воздействие на дисфункцию настроения при БП [82]. Результаты ретроспективного анализа у пациентов с БП с инсулинорезистентностью или ожирением показали, что после терапии эксенатидом значительно улучшаются когнитивные функции [83]. Но есть эксперименты и с альтернативным результатом. 194 пациента с БП без СД2 приняли участие в исследовании III фазы. Все участники были разделены на две группы для получения подкожных инъекций 2 мг эксенатида или плацебо один раз в неделю в течение 96 недель в дополнение к препаратам дофамина. Согласно основным результатам (оценка по части III MDS-UPDRS) и вторичным результатам (оценка состояния «вне приема лекарств», изменения эквивалентных суточных доз леводопы, показатели немоторных симптомов и качества жизни), в этом исследовании было установлено, что статистически значимых различий между пациентами, получавшими эксенатид и плацебо, не было. Побочные эффекты включали реакции в месте инъекции, тошноту, инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей, потерю веса [81].

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИРАГЛУТИДА ПРИ БП**

Клиническая эффективность лираглутида оценивалась в одноцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы. 63 пациента с идиопатической БП (в возрасте от 25 до 85 лет) были разделены на группы для получения подкожных инъекций лираглутида (1,2 или 1,8 мг, в зависимости от переносимости) или плацебо один раз в день в течение 52 недель, в дополнение к обычной терапии. 12 человек были досрочно исключены из исследования (9 в группе лираглутида и 3 в группе плацебо). Причиной исключения были побочные эффекты и несоблюдение

режима терапии. Лечение лираглутидом значительно улучшило повседневную активность у пациентов с идиопатической БП по оценке шкалы немоторных симптомов (NMSS), II MDS-UPDRS и шкалы тревожности Паркинсона. Побочные эффекты в этом исследовании — реакции в месте инъекции, тошнота, потеря аппетита и диспепсия [78].

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИКСИСЕНАТИДА ПРИ БП**

В исследовании II фазы с участием 156 пациентов с ранней стадией БП оценивали влияние ликсисенатида на прогрессирование двигательных нарушений. Все участники, у которых диагноз БП был поставлен менее трех лет назад, и которые получали стабильные дозы лекарств и не имели двигательных осложнений, были разделены на две группы. Одна группа получала подкожные инъекции ликсисенатида (до 20 мкг в день), а другая — плацебо в качестве дополнительного лечения к обычной терапии в течение 12 месяцев, после чего следовал 2-месячный период отмены препаратов. Это исследование показало, что ликсисенатид замедляет двигательные нарушения у пациентов с ранней стадией БП, согласно показателям MDS-UPDRS. Тошнота наблюдалась у 46 % участников в группе ликсисенатида и у 12 % в группе плацебо. Желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как рвота и гастроэзофагеальный рефлюкс, были зарегистрированы у участников как из группы плацебо, так и из группы, получавшей ликсисенатид [79].

### **ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НЕЙРОПАТОЛОГИЯХ**

В настоящее время нет клинических исследований, изучающих применение агонистов рецепторов ГПП-1 при БГ, доклинические эксперименты показали, что препараты этой группы могут улучшать патологические фенотипы в животных моделях этой болезни. Показано, что лечение лираглутидом улучшает передачу сигналов инсулина в нейрональных клетках, экспрессирующих мутантные белки хантингина, снижает уровень АФК и повышает жизнеспособность клеток. Более того, лираглутид способствует процессу аутофагии в нейрональных клетках посредством активации пути AMPK, что приводит к усиленному удалению агрегатов мутантного белка хантингина [84]. В модели БГ у крыс, вызванной 3-нитропропионовой кислотой (3-NP), лечение лираглутидом смягчало структурные и гистопатологические повреждения в полосатом теле и улучшало когнитивные функции [85]. Терапевтические эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 при БАС остаются спорными и находятся в процессе изучения.

## Комментарий главного редактора

Агонисты рецепторов ГПП-1 демонстрируют многообещающие терапевтические эффекты при НДЗ, благодаря сложным механизмам, защищающим нейроны от повреждения и способствующим процессам регенерации. Эти механизмы включают усиление инсулиновой сигнализации, подавление нейровоспаления, повышение антиоксидантной способности, стимуляцию биогенеза митохондрий, усиление функций лизосом и ингибирование апоптоза.

Терапевтические возможности семаглутида как нейропротектора были подтверждены в ходе экспериментального исследования, основанного на анализе более миллиона карт пациентов с СД2 без ранее диагностированной БА. Результаты этой масштабной исследовательской работы продемонстрировали, что терапия семаглутидом значительно снижает риск развития и первичной диагностики БА (от 40 до 70 %) по сравнению со всеми известными противодиабетическими препаратами. Эти обнадеживающие данные позволяют рассматривать семаглутид и все семейство агонистов рецепторов ГПП-1 не только как препараты первой линии в лечении СД 2 и ожирения, но эффективные нейропротективные средства при различных нейродегенеративных заболеваниях у коморбидных пациентов.

Современные тенденции требуют обращать пристальное внимание при выборе препаратов не только на действующее вещество, но и на вспомогательные вещества — консерванты, используемые в инъекционных формах. В настоящее время стабилизация лекарственных средств фенолом или парабенами является устаревшей фармацевтической технологией.

Препарат Велгия® эко (семаглутид 2,4 мг, ПРОМОМЕД) не содержит консервантов: только семаглутид и буферный раствор, выпускается в однодозовых одноразовых автоинжекторах, интуитивно-понятных и удобных для использования, что помогает не только снизить риски аллергических реакций, но и сделать терапию еще более удобной и безопасной, что особенно важно для пациентов с сочетанной метаболической и нейродегенеративной патологией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агонисты рецепторов ГПП-1 зарекомендовали себя как перспективные лекарственные средства для лечения БА и БП. Терапия семаглутидом значительно снижает риск развития и, соответственно, частоту первичной диагностики БА у пациентов с СД2. Лираглутид улучшает когнитивные функции у пациентов с БА, а эксенатид, лираглутид и ликсисенатид продемонстрировали многообещающие терапевтические результаты на ранних стадиях БП в ходе II фазы клинических испытаний. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования этой группы препаратов для эффективного и максимально безопасного применения при НДЗ с целью улучшения качества жизни пациентов с этой сложной неврологической патологией.

## Литература

1. S.S. Sabari, K. Balasubramani, M. Iyer, H.W. Sureshbabu, D. Venkatesan, A.V. Gopalakrishnan, A. Narayanaswamy, N. Senthil Kumar, B. Vellingiri Type 2 diabetes (T2DM) and Parkinson's disease (PD): a mechanistic approach Mol. Neurobiol., 60 (8) (2023), pp. 4547-4573.
2. J.A. Santiago, M. Karthikeyan, M. Lackey, D. Villavicencio, J.A. Potashkin Diabetes: a tipping point in neurodegenerative diseases Trends Mol. Med., 29 (12) (2023), pp. 1029-1044.
3. M. Schubert The correlation between diabetes mellitus and neurodegenerative diseases Klin. Monbl Augenheilkd., 240 (2) (2023), pp. 130-135.
4. Y.W. Yang, T.F. Hsieh, C.I. Li, C.S. Liu, W.Y. Lin, J.H. Chiang, T.C. Li, C.C. Lin Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study Medicine, 96 (3) (2017), Article e5921.
5. H. Wood Diabetes could hasten MCI-to-AD conversion Nat. Rev. Neurol., 20 (8) (2024) 456-456.
6. G. Bedse, F. Di Domenico, G. Serviddio, T. Cassano Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge Front Neurosci., 9 (2015).
7. Athauda, T. Foltynie Insulin resistance and Parkinson's disease: a new target for disease modification? Prog. Neurobiol., 145-146 (2016), pp. 98-120.
8. J.A. Santiago, J.A. Potashkin Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes Trends Mol. Med., 19 (3) (2013), pp. 176-186.
9. F. Fiory, G. Perruolo, I. Cimmino, S. Cabaro, F.C. Pignatola, C. Miele, F. Beguinot, P. Formisano, F. Oriente The relevance of insulin action in the dopaminergic system Front Neurosci., 13 (2019), p. 868.
10. K. Talbot, H.-Y. Wang, H. Kazi et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline J. Clin. Invest., 122 (4) (2012), pp. 1316-1338.
11. M. Yarchoan, J.B. Toledo, E.B. Lee, Z. Arvanitakis, H. Kazi, L.-Y. Han, N. Louneva, V.M.Y. Lee, S.F. Kim, J.Q. Trojanowski, S.E. Arnold Abnormal serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 is associated with tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies Acta Neuropathol., 128 (5) (2014), pp. 679-689.
12. P. Novak, D.A. Pimentel Maldonado, V. Novak Safety and preliminary efficacy of intranasal insulin for cognitive impairment in Parkinson disease and multiple system atrophy: a double-blinded placebo-controlled pilot study PLoS One, 14 (4) (2019), Article e0214364.
13. Craft S. Baker, L.D. Montine, T.J. Minoshima et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial Arch. Neurol., 69 (1) (2012), pp. 29-38.
14. E.M. Rhea, C. Rask-Madsen, W.A. Banks Insulin transport across the blood-brain barrier can occur independently of the insulin receptor J. Physiol., 596 (19) (2018), pp. 4753-4765.
15. J. Nowell, E. Blunt, D. Gupta, P. Edison Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease Ageing Res Rev., 89 (2023), Article 101979.

16. L. Yang, H. Wang, L. Liu, A. Xie The Role of Insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  Signaling in Parkinson's Disease Dementia *Front Neurosci.*, 12 (2018).
17. Rustenbeck Desensitization of insulin secretion *Biochem. Pharmacol.*, 63 (11) (2002), pp. 1921-1935.
18. Hölscher Brain insulin resistance: role in neurodegenerative disease and potential for targeting *Expert Opin. Invest. Drugs*, 29 (4) (2020), pp. 333-348.
19. J.J. Holst The physiology of glucagon-like peptide 1 *Physiol. Rev.*, 87 (4) (2007), pp. 1409-1439.
20. Cd Graaf, D. Donnelly, D. Wootten et al. Glucagon-like peptide-1 and its class b g protein-coupled receptors: a long march to therapeutic successes *Pharm. Rev.*, 68 (4) (2016), p. 954.
21. K. Kalinderi, V. Papaliagkas, L. Fidani GLP-1 receptor agonists: a new treatment in Parkinson's disease *Int. J. Mol. Sci.*, 25 (7) (2024).
22. M. Dong, F. Gao, D.J. Pinon, L.J. Miller Insights into the structural basis of endogenous agonist activation of family B G protein-coupled receptors *Mol. Endocrinology*, 22 (6) (2008), pp. 1489-1499.
23. M.E. Doyle, J.M. Egan Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas *Pharmacol. Ther.*, 113 (3) (2007), pp. 546-593.
24. C.S. Marathe, C.K. Rayner, K.L. Jones, M. Horowitz Effects of GLP-1 and incretin-based therapies on gastrointestinal motor function *Exp. Diabetes Res.*, 2011 (2011), Article 279530.
25. L.X.S. Farah, V. Valentini, T.D. Pessoa, G. Malnic, A.A. McDonough, A.C.C. Girardi The physiological role of glucagon-like peptide-1 in the regulation of renal function *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 310 (2) (2015), pp. F123-F127.
26. R.O. Crajoinas, F.T. Oricchio, T.D. Pessoa, B.P.M. Pacheco, L.M.A. Lessa, G. Malnic, A.C.C. Girardi Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 301 (2) (2011), pp. F355-F363.
27. K. Katsurada, S.S. Nandi, N.M. Sharma, H. Zheng, X. Liu, K.P. Patel Does glucagon-like peptide-1 induce diuresis and natriuresis by modulating afferent renal nerve activity? *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 317 (4) (2019), pp. F1010-F1021.
28. J. Vendrell, R. El Bekay, B. Peral et al. Study of the potential association of adipose tissue GLP-1 receptor with obesity and insulin resistance *Endocrinology*, 152 (11) (2011), pp. 4072-4079.
29. T. Jin, J. Weng Hepatic functions of GLP-1 and its based drugs: current disputes and perspectives *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 311 (3) (2016), pp. E620-E627.
30. J. Li, J. Zheng, S. Wang, H.K. Lau, A. Fathi, Q. Wang Cardiovascular benefits of native GLP-1 and its metabolites: an indicator for GLP-1-therapy strategies *Front Physiol.*, 8 (2017), p. 15.
31. S. Ravassa, A. Zudaire, J. Díez GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside *Cardiovasc Res*, 94 (2) (2012), pp. 316-323.
32. T. Perry, N.J. Haughey, M.P. Mattson, J.M. Egan, N.H. Greig Protection and reversal of excitotoxic neuronal damage by glucagon-like peptide-1 and exendin-4 *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 302 (3) (2002), pp. 881-888.
33. Athauda, T. Foltynie The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action *Drug Discov. Today*, 21 (5) (2016), pp. 802-818.
34. M.J. During, L. Cao, D.S. Zuzga, J.S. Francis, H.L. Fitzsimons, X. Jiao, R.J. Bland, M. Klugmann, W.A. Banks, D.J. Drucker, C.N. Haile Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection *Nat. Med.*, 9 (9) (2003), pp. 1173-1179.
35. Hamilton, C. Hölscher Receptors for the incretin glucagon-like peptide-1 are expressed on neurons in the central nervous system *Neuroreport*, 20 (13) (2009), pp. 1161-1166.
36. C.H. Lee, S.J. Jeon, K.S. Cho, E. Moon, A. Sapkota, S.H. Jun, J.H. Ryu, J.W. Choi Activation of glucagon-like peptide-1 receptor promotes neuroprotection in experimental autoimmune encephalomyelitis by reducing neuroinflammatory responses *Mol. Neurobiol.*, 55 (4) (2018), pp. 3007-3020.
37. Fernández-Millán, M.A. Martín, L. Goya, E. Lizárraga-Mollinedo, F. Escrivá, S. Ramos, C. Álvarez Glucagon-like peptide-1 improves beta-cell antioxidant capacity via extracellular regulated kinases pathway and Nrf2 translocation *Free Radic. Biol. Med.*, 95 (2016), pp. 16-26.
38. W. Liu, J. Jalewa, M. Sharma, G. Li, L. Li, C. Hölscher Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease *Neuroscience*, 303 (2015), pp. 42-50.
39. G.D. Femminella, L. Bencivenga, L. Petraglia, L. Visaggi, L. Gioia, F.V. Grieco, C. de Lucia, K. Komici, G. Corbi, P. Edison, G. Renzo, N. Ferrara Antidiabetic drugs in Alzheimer's disease: mechanisms of action and future perspectives *J. Diabetes Res.*, 2017 (2017), Article 7420796.
40. Yoon, Y.K. Kim, J. Song Glucagon-like peptide-1 suppresses neuroinflammation and improves neural structure *Pharmacol. Res.*, 152 (2020), Article 104615.
41. Y. Li, T. Perry, M.S. Kindy et al. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 106 (4) (2009), pp. 1285-1290.
42. Harkavyi, A. Abuirmeileh, R. Lever, A.E. Kingsbury, C.S. Biggs, P.S. Whitton Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation reverses key deficits in distinct rodent models of Parkinson's disease *J. Neuroinflamm.*, 5 (2008), p. 19.
43. Andersen, A. Lund, F.K. Knop, T. Vilsbøll Glucagon-like peptide 1 in health and disease *Nat. Rev. Endocrinol.*, 14 (7) (2018), pp. 390-403.
44. C.F. Deacon, L. Pridal, L. Klarskov, M. Olesen, J.J. Holst Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig *Am. J. Physiol.*, 271 (3) (1996), pp. E458-E464.
45. K.A. Lyseng-Williamson Glucagon-like peptide-1 receptor analogues in type 2 diabetes: their use and differential features *Clin. Drug Invest.*, 39 (8) (2019), pp. 805-819.
46. M.A. Nauck, D.R. Quast, J. Wefers, J.J. Meier GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art *Mol. Metab.*, 46 (2021), Article 101102.
47. P.L. McCormack Exenatide twice daily: a review of its use in the management of patients with type 2 diabetes mellitus *Drugs*, 74 (3) (2014), pp. 325-351.
48. T. Forst, A. Pfützer Pharmacological profile, efficacy and safety of lixisenatide in type 2 diabetes mellitus *Expert Opin. Pharm.*, 14 (16) (2013), pp. 2281-2296.
49. S. Brunton, J.A. Davidson Exenatide once weekly: a review of pharmacology and treatment considerations in type 2 diabetes *Clin. Ther.*, 38 (3) (2016), pp. 582-594.
50. Y. Cai, L. Wei, L. Ma, X. Huang, A. Tao, Z. Liu, W. Yuan Long-acting preparations of exenatide *Drug Des. Devel Ther.*, 7 (2013), pp. 963-970.
51. E.M. Sisson Liraglutide: clinical pharmacology and considerations for therapy *Pharmacotherapy*, 31 (9) (2011), pp. 896-911.
52. J.J. Neumiller, T.E. Sonnett, L.D. Wood, S.M. Setter, R.K. Campbell Pharmacology, efficacy and safety of liraglutide in the management of type 2 diabetes *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 3 (null) (2010), pp. 215-226.
53. Brønden, F.K. Knop, M.B. Christensen Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of albiglutide *Clin. Pharm.*, 56 (7) (2017), pp. 719-731.
54. M.A. Young, J.A. Wald, J.E. Matthews, R. Scott, R.J. Hodge, H. Zhi, R.R. Reinhardt Clinical pharmacology of albiglutide, a GLP-1 receptor agonist *Post. Med.*, 126 (7) (2014), pp. 84-97.
55. A.J. Scheen Dulaglutide (LY-2189265) for the treatment of type 2 diabetes *Expert Rev. Clin. Pharm.*, 9 (3) (2016), pp. 385-399.
56. Andersen, F.K. Knop, T. Vilsbøll A pharmacological and clinical overview of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes *Drugs*, 81 (9) (2021), pp. 1003-1030.
57. R.V. Overgaard, A. Navarria, S.H. Ingwersen, T.A. Bækdal, R.J. Kildemoes Clinical pharmacokinetics of oral semaglutide: analyses of data from clinical pharmacology trials *Clin. Pharm.*, 60 (10) (2021), pp. 1335-1348.
58. P.L. McClean, V. Parthasarathy, E. Favre, C. Hölscher The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease *Neurosci.*, 31 (17) (2011), p. 6587.
59. G.N. Salles, M.L. Calió, C. Hölscher, C. Pacheco-Soares, M. Porcionatto, A.O. Lobo Neuroprotective and restorative properties of the GLP-1/GIP dual agonist DA-JC1 compared with a GLP-1 single agonist in Alzheimer's disease *Neuropharmacology*, 162 (2020), Article 107813.
60. P.L. McClean, C. Hölscher Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease *Neuropharmacology*, 76 (2014), pp. 57-67.
61. H.H. Hansen, K. Fabricius, P. Barkholt, M.L. Niehoff, J.E. Morley, J. Jelsing, C. Pyke, L.B. Knudsen, S.A. Farr, N. Vrang The GLP-1 receptor agonist liraglutide improves memory function and increases hippocampal CA1 neuronal numbers in a senescence-accelerated mouse model of Alzheimer's disease *Alzheimers Dis.*, 46 (4) (2015), pp. 877-888.
62. J. An, Y. Zhou, M. Zhang, Y. Xie, S. Ke, L. Liu, X. Pan, Z. Chen Exenatide alleviates mitochondrial dysfunction and cognitive impairment in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease *Behav. Brain Res.*, 370 (2019), Article 111932.
63. Zhou, S. Chen, P. Peng, Z. Gu, J. Yu, G. Zhao, Y. Deng Dulaglutide ameliorates STZ induced AD-like impairment of learning and memory ability by modulating hyperphosphorylation of tau and NFs through GSK3 $\beta$  *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 511 (1) (2019), pp. 154-160.
64. H.Y. Cai, C. Hölscher, X.H. Yue, S.X. Zhang, X.H. Wang, F. Qiao, W. Yang, J.S. Qi Lixisenatide rescues spatial memory and synaptic plasticity from amyloid  $\beta$  protein-induced impairments in rats *Neuroscience*, 277 (2014), pp. 6-13.
65. H.Y. Cai, Z.J. Wang, C. Hölscher, L. Yuan, J. Zhang, P. Sun, J. Li, W. Yang, M.N. Wu, J.S. Qi Lixisenatide attenuates the detrimental effects of amyloid  $\beta$  protein on spatial working memory and hippocampal neurons in rats *Behav. Brain Res.*, 318 (2017), pp. 28-35.
66. H.Y. Cai, J.T. Yang, Z.J. Wang, J. Zhang, W. Yang, M.N. Wu, J.S. Qi Lixisenatide reduces amyloid plaques, neurofibrillary tangles and neuroinflammation in an APP/PS1/tau mouse model of Alzheimer's disease *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 495 (1) (2018), pp. 1034-1040.
67. Y. Seino, M. Fukushima, D. Yabe GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences *J. Diabetes Invest.*, 1 (1-2) (2010), pp. 8-23.

# Велгия® ЭКО

семаглутид 0,25мг, 0,5 мг, 1мг, 1,7 мг, 2,4 мг

Чистая формула  
ГАРМОНИЧНОГО СНИЖЕНИЯ ВЕСА



4 автоинжектора | 1 месяц



- ✔ Способствует клинически значимому и устойчивому снижению массы тела<sup>1</sup>
- ✔ Инновационная система доставки – автоинжектор для интуитивно-понятного и удобного применения<sup>2</sup>
- ✔ Отсутствие консервантов в составе помогает снизить риски побочных реакций<sup>3</sup>
- ✔ Оригинальная технология синтеза и очистки субстанции семаглутида<sup>4</sup>



1. ОХЛП Велгия Велгия® эко ЛП-ЧР(010345)-(PF-RU) от 28.05.2025)  
2. Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Измайлова М.Я. Современные представления о плейотропных эффектах семаглутида в широкой популяции пациентов. Терапия. 2025;11(3):145–154. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2025.3.145-154>  
3. Отчет Европейского агентства лекарственных средств (EMA), Benzyl alcohol and benzoic acid group used as excipients EMA/CHMP/272866/2013  
4. А.С. Аметов Сравнительное исследование фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата для лечения ожирения на основе семаглутида. Фармация и фармакология. 2024;12(3):231-246. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-3-231-246



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

68. Shi, Z. Zhang, L. Li, C. Hölscher A novel dual GLP-1/GIP receptor agonist alleviates cognitive decline by re-sensitizing insulin signaling in the Alzheimer icv. STZ rat model *Behav. Brain Res.*, 327 (2017), pp. 65-74.
69. Maskery, E.M. Goulding, S. Gengler, J.U. Melchiorson, M.M. Rosenkilde, C. Hölscher The Dual GLP-1/GIP receptor agonist DA4-JC shows superior protective properties compared to the GLP-1 analogue liraglutide in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.*, 35 (2020).
70. Y. Cao, C. Hölscher, M.M. Hu, T. Wang, F. Zhao, Y. Bai, J. Zhang, M.N. Wu, J.S. Qi DA5-CH, a novel GLP-1/GIP dual agonist, effectively ameliorates the cognitive impairments and pathology in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease *Eur. J. Pharm.*, 827 (2018), pp. 215-226.
71. Edison, G.D. Femminella, C.W. Ritchie et al. Evaluation of liraglutide in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer S. Assoc.*, 17 (S9) (2021), Article e057848.
72. M. Gejl, A. Gjedde, L. Egefjord, A. Møller, S.B. Hansen, K. Vang, A. Rodell, H. Brændgaard, H. Gottrup, A. Schacht, N. Møller, B. Brock, J. Rungby In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial *Front Aging Neurosci.*, 8 (2016), p. 108.
73. K.T. Watson, T.E. Wroolie, G. Tong et al. Neural correlates of liraglutide effects in persons at risk for Alzheimer's disease *Behav. Brain Res.*, 356 (2019), pp. 271-278.
74. R.J. Mullins, M. Mustapic, C.W. Chia, O. Carlson, S. Gulyani, J. Tran, Y. Li, M.P. Mattson, S. Resnick, J.M. Egan, N.H. Greig, D. Kapogiannis A pilot study of exenatide actions in Alzheimer's disease *Curr. Alzheimer Res.*, 16 (8) (2019), pp. 741-752.
75. Atri, H.H. Feldman, C.T. Hansen, J.B. Honore, P. Johannsen, F.K. Knop, P. Poulsen, L.L. Racket, M. Sano, H. Soininen, J. Cummings evoke and evoke+ : design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating the neuroprotective effects of semaglutide in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer S. Assoc.*, 18 (S10) (2022), Article e062415.
76. W. Wang, Q. Wang, X. Qi, M. Gurney, G. Perry, N.D. Volkow, P.B. Davis, D.C. Kaelber, R. Xu Associations of semaglutide with first-time diagnosis of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes: target trial emulation using nationwide real-world data in the US. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer' S. Assoc.*, 20 (12) (2024), pp. 8661-8672.
77. Athauda, K. Maclagan, S.S. Skene et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet*, 390 (10103) (2017), pp. 1664-1675.
78. Hogg, T. Wu, C. Bresee, J. Wertheimer, C. Malatt, E. Tan, H. Pomeroy, M. Nuno, R. Wyse, M. Tagliati A phase II, RANdomized, Double-blinded, Placebo-controlled Trial of Liraglutide in Parkinson's disease *SSRN Electron. J.* (2022).
79. W.G. Meissner, P. Remy, C. Giordana et al. Trial of lixisenatide in early Parkinson's disease *N. Engl. J. Med.*, 390 (13) (2024), pp. 1176-1185.
80. McGarry, S. Rosanbalm, M. Leinonen et al. Safety, tolerability, and efficacy of NLY01 in early untreated Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet Neurol.*, 23 (1) (2024), pp. 37-45.
81. N. Vijjaratnam, C. Girges, G. Auld et al. Exenatide once a week versus placebo as a potential disease-modifying treatment for people with Parkinson's disease in the UK: a phase 3, multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled trial *Lancet*, 405 (10479) (2025), pp. 627-636.
82. Athauda, K. Maclagan, N. Budnik, L. Zampedi, S. Hibbert, S.S. Skene, K. Chowdhury, I. Aviles-Olmos, P. Limousin, T. Foltynie What effects might exenatide have on non-motor symptoms in Parkinson's disease: a post hoc analysis *J. Park. 'S. Dis.*, 8 (2018), pp. 247-258.
83. Athauda, K. Maclagan, N. Budnik, L. Zampedi, S. Hibbert, I. Aviles-Olmos, K. Chowdhury, S.S. Skene, P. Limousin, T. Foltynie Post hoc analysis of the Exenatide-PD trial—Factors that predict response *Eur. J. Neurosci.*, 49 (3) (2019), pp. 410-421.
84. C.C. Chang, T.C. Lin, H.L. Ho, C.Y. Kuo, H.H. Li, T.A. Korolenko, W.J. Chen, T.J. Lai, Y.J. Ho, C.L. Lin GLP-1 analogue liraglutide attenuates mutant huntingtin-induced neurotoxicity by restoration of neuronal insulin signaling *Int. J. Mol. Sci.*, 19 (9) (2018).
85. S.M. Shawki, M.A. Saad, R.M. Rahmo, W. Wadie, H.S. El-Abhar Liraglutide improves cognitive and neuronal function in 3-NP rat model of Huntington's disease *Front. Pharmacol.*, 12 (2021), Article 731483
86. D. Aksoy, V. Solmaz, T. Çavus et al. Neuroprotective effects of exenatide in a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease, *Am. J. Med. Sci.* 354 (3) (2017) 319–324.
87. E.A. Elbasuoni, R.F. Ahmed, Mechanism of the neuroprotective effect of GLP-1 in a rat model of Parkinson's with pre-existing diabetes, *Neurochem. Int.* 131 (2019) 104583.
88. S.P. Yun, T.I. Kam, N. Panicker, S. et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease, *Nat. Med.* 24 (7) (2018) 931–938.
89. R. Lennox, P.R. Flatt, V.A. Gault, Lixisenatide improves recognition memory and exerts neuroprotective actions in high-fat fed mice, *Peptides* 61 (2014) 38–47.

# От пуринов к пуринергической сигналикации: молекулярные функции и заболевания человека

*Реферативный перевод*

**Источник:** Signal Transduction and Targeted Therapy (2021) 6:162. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00553-z>

Zh. Huang, Na Xie, P. Illes, F. Di Virgilio, H. Ulrich, A. Semyanov, A. Verkhatsky, B. Sperlagh, Shu-G. Yu, C. Huang, Y. Tang

Пурины и их производные, в первую очередь аденозин и АТФ (аденозинтрифосфат), являются ключевыми молекулами, контролирующими внутриклеточный энергетический гомеостаз и синтез нуклеотидов. Выступая в качестве химических посредников, пурины поддерживают пуринергическую передачу сигналов в тканях. Действуя как эндогенные лиганды, пурины связываются с пуринорецепторами и активируют их, опосредуя внеклеточную коммуникацию, называемую «пуринергической сигнализацией». Пуринергическая сигнализация перекрестно связана с разнообразными трансмиттерами для координации таких клеточных процессов как пролиферация, дифференцировка, миграция, апоптоз, что критически важно для правильного функционирования организма. Патологическое нарушение регуляция пуринергической передачи сигналов способствует развитию различных заболеваний, включая нейродегенерацию, системные воспалительные процессы и рак (рис. 1). Данные исследований свидетельствуют о том, что пуринорецепторы являются потенциальными терапевтическими мишенями, при этом специфические агонисты и антагонисты этих рецепторов демонстрируют выраженный терапевтический потенциал, который можно использовать в лечении многих заболеваний. Есть данные, что сбалансированная диета и корректная фитотерапия способствуют восстановлению метаболизма пуринов. Это подчеркивает важность здорового образа жизни для профилактики и облегчения заболеваний

человека, делая акцент на глобальную роль пуринов в поддержании здоровья, как базиса для активного долголетия, а глубокое понимание молекулярных механизмов пуринергической сигнализации открывает новые и обнадеживающие перспективы в лечении самых разных заболеваний.

Пурины и пиримидины давно признаны фундаментальными элементами биоэнергетики. В 1972 г. Джеффри Бернсток предложил гипотезу пуринергической нейротрансмиссии, в которой АТФ описывался как неадренергический и нехолинергический нейротрансмиттер [1]. Гипотеза не убедила большинство исследователей, но была принята после молекулярного клонирования пуринергических рецепторов, опосредующих передачу сигнала в ответ на влияние внеклеточных пуринов. Пуринергические рецепторы делят на два класса в зависимости от селективности к агонистам: аденозиновые рецепторы P1 и нуклеотидные рецепторы P2 (также известные как АТФ-рецепторы) [2]. Эти рецепторы, в свою очередь, подразделяются на несколько подтипов, которые диффузно экспрессируются в тканях и активируются различными производными пурина, выполняя специфические физиологические функции.

## **ПУРИНОСОМА — ОСНОВНАЯ ЕДИНИЦА РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ**

Метаболизм пуринов влияет на широкий спектр клеточных процессов, включая производство энергии и синтез ДНК/РНК. АТФ гидролизуется до адено-

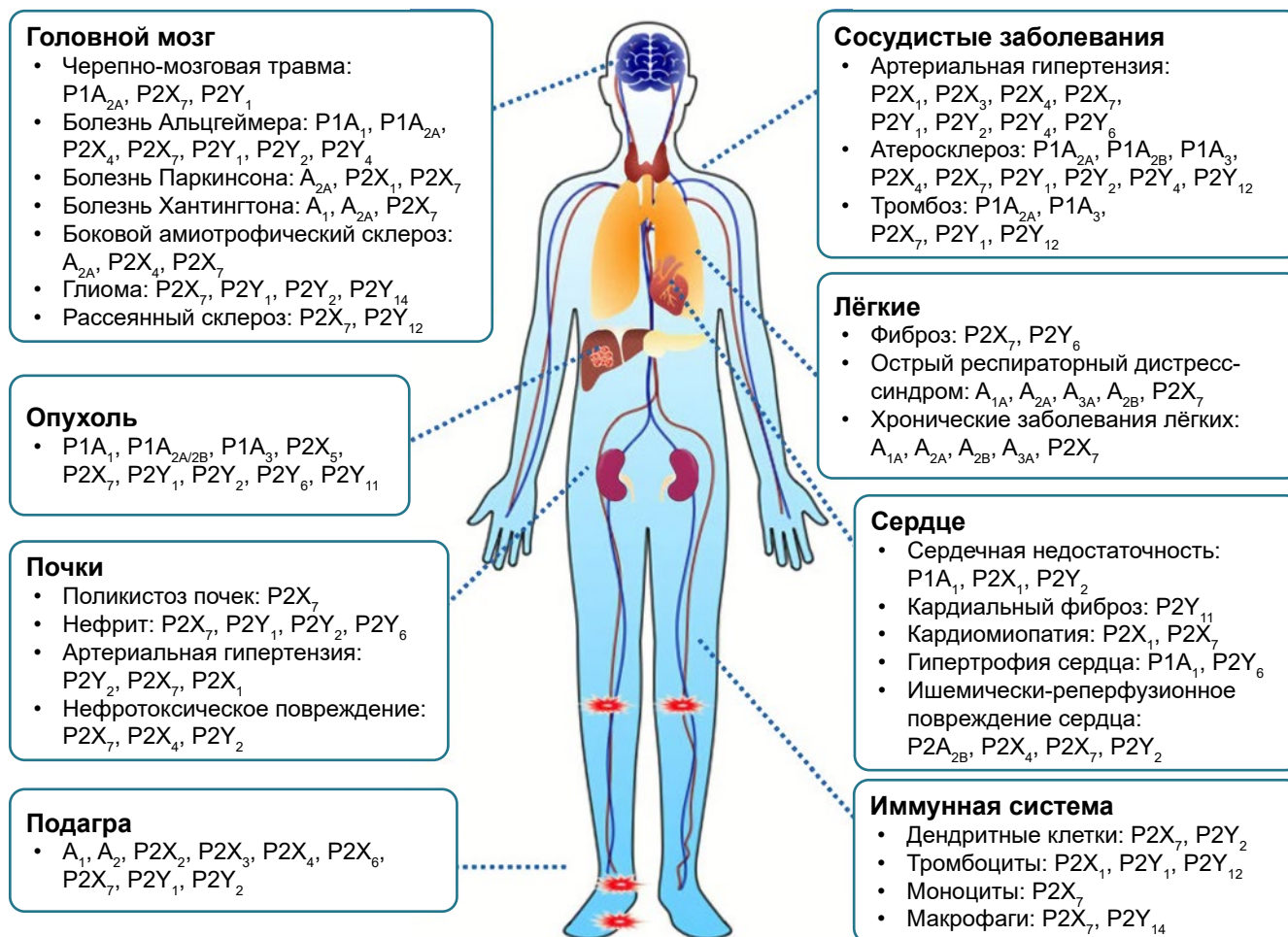


Рис. 1. Роль пуринергической сигнализации в развитии заболеваний человека\*

\* Пуринорецепторы P1, P2X и P2Y диффузно экспрессируются во всех органах и системах человека (система кровообращения, нервная, дыхательная, иммунная, мочевыделительная системы и другие). Нарушение регуляции функции пуринорецепторов приводит к различным заболеваниям, включая неврологические, ревматические, сердечно-сосудистые, онкологические и другие.

зиндифосфата (АДФ) и далее до аденозинмонофосфата (АМФ), удовлетворяя потребность в энергии и облегчая сборку нуклеотидов. Циклический АМФ (цАМФ) является вездесущим вторичным посредником, контролирующим клеточные физиологические реакции, что еще раз подчеркивает решающую роль метаболизма пуринов для правильного функционирования организмов. АМФ может дефосфорилироваться в аденозин, который транспортируется через клеточную мембрану с помощью уравнивающих и концентрирующих нуклеозидных транспортеров (соответственно, ENT и CNT) [3]. Транслокация аденозина с помощью ENT выравнивает уровни аденозина по обе стороны клеточной мембраны, в то время как CNT транспортирует аденозин против градиента концентрации в клетки, поддерживая его высокий внутриклеточный уровень [3]. Аденозин может быть переработан в виде АМФ путем фосфорилирования, или преобразован в мочевую кислоту в качестве конечного метаболита. С другой стороны,

АМФ и другие пуриновые нуклеотиды (т. е. инозинмонофосфат, ксантозинмонофосфат и гуанозинмонофосфат) могут превращаться друг в друга, тем самым создавая клеточный пуриновый пул. Существует два основных пути, поддерживающих этот пул, а именно каскад восстановления и синтез de novo [4]. Путь восстановления обеспечивает источник пуриновых нуклеотидов путем переработки деградированных оснований. В этом каскаде АМФ может генерироваться из аденина, причем эта реакция катализируется аденин фосфорибозилтрансферазой [5]. Такие пуриновые нуклеотиды как инозинмонофосфат и гуанозинмонофосфат могут быть получены из гипоксантина и гуанина соответственно — эти процессы катализируются гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазой [6]. Клетки предпочитают путь восстановления синтеза de novo из-за более низких энергетических затрат. Кроме того, во многих клеточных популяциях (например, в клетках головного мозга или костного мозга) отсутствует каскад синтеза пуринов de novo,

поэтому они зависят от единственно возможного пути поддержания пула пуринов — каскада восстановления [7, 8].

Чтобы улучшить использование субстратов и ускорить реакции метаболизма, метаболические ферменты имеют тенденцию образовывать комплексы, известные как метаболон, часто встречающиеся во многих метаболических путях, включая гликолиз и цикл трикарбоновых кислот. Например, метаболон гликолиза, называемый гликосомой, представляет собой мультиферментную структуру, содержащую ряд гликосомальных ферментов, включая гексокиназу, фосфофруктокиназу, аланин-трансферазу и многие другие [9]. Похожий метаболон также существует в пути синтеза пуринов *de novo*. С помощью техники флуоресцентной визуализации было обнаружено, что все шесть ферментов в пути *de novo* взаимодействуют друг с другом, образуя метаболон, определяемый как «пуриносомы» [10]. В ответ на ограниченное поступление пуринов пуриносомы способствуют выработке пуринов для удовлетворения потребности клетки в питательных веществах. Помимо шести ферментов синтеза *de novo*, в пуриносоме включены некоторые другие пуриновые ферменты, что указывает на то, что пуриносомы участвуют не только в синтезе пуринов *de novo*, но и вносят вклад в другие пути метаболизма пуринов. Формирование пуриносомы происходит в высшей степени динамично — недостаток пуринов в среде способствует сборке пуриносомы, тогда как среда, богатая пуринами, способствует диссоциации ферментного комплекса [10]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что клетки способны воспринимать внеклеточный уровень пуринов и регулировать синтез пуринов *de novo*, оперативно контролируя сборку и оборот пуриносомы.

### **НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ ВЫЗЫВАЕТ ГИПЕРУРИКЕМИЮ И ПОДАГРУ**

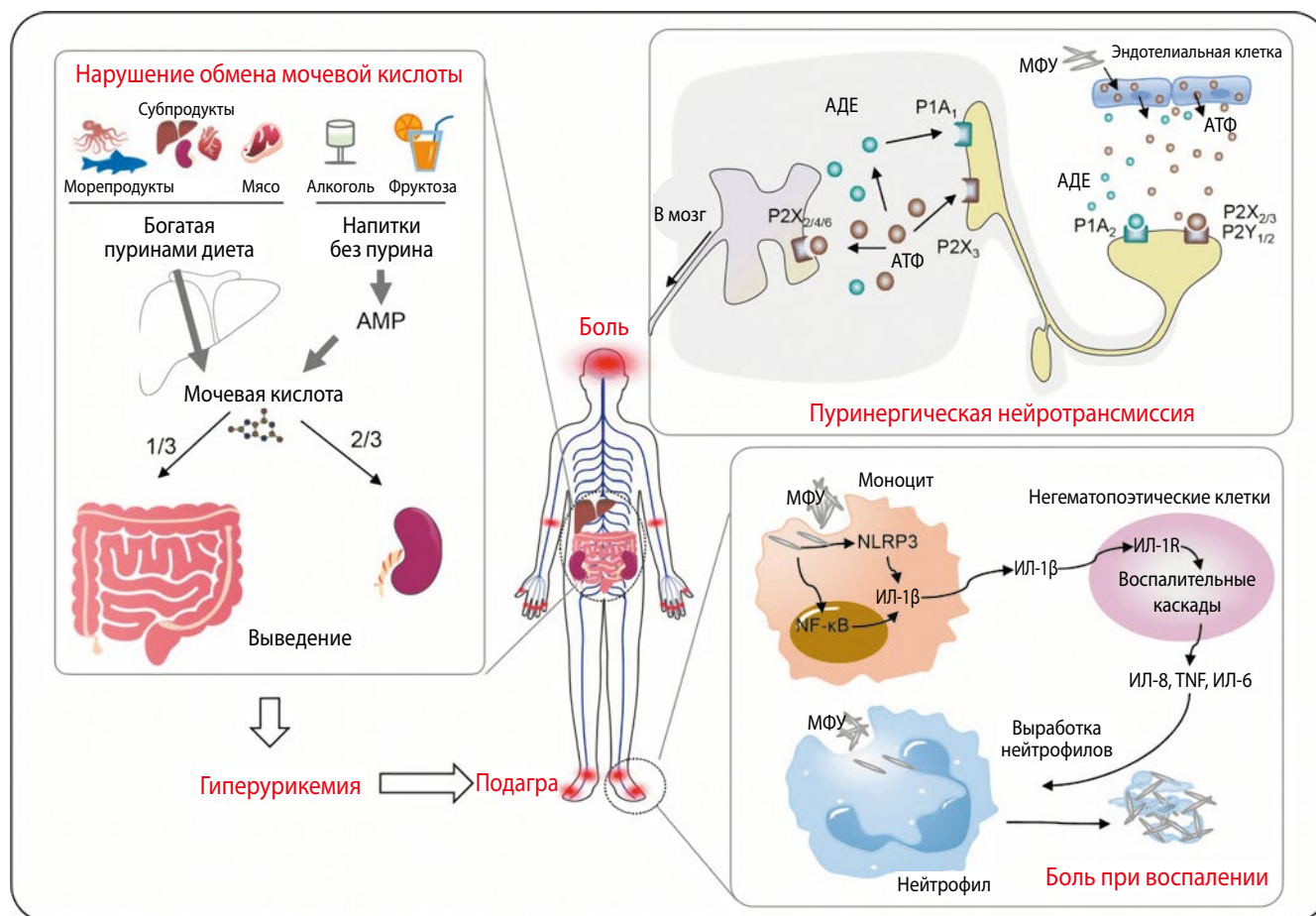
Подагра, архетипическое заболевание, связанное с пуринами, поражает, по разным данным, от 2,7 до 6,7 % населения нашей планеты, что вполне коррелирует с западным образом жизни [11]. В материковом Китае заболеваемость подагрой составляла 0,9 % в 2000–2005 гг., но увеличилась до 1,4 % в 2011–2014 гг., что отражает быструю трансформацию образа жизни [12]. Гиперурикемия (повышенный уровень мочевой кислоты) — это ключевой фактор риска подагры, потому что избыток мочевой кислоты приводит к кристаллизации моновалентной формы урата (МФУ) и его отложению в суставах [13]. Урат является конечным продуктом метаболизма пуринов, и поэтому нарушение регуляции катаболизма пуринов вызывает развитие подагры (рис. 2).

Существует множество причин, объясняющих гиперурикемию и отложение МФУ. Во-первых, богатая пуринами диета вызывает перепроизводство уратов. Продукты, богатые пуринами (красное мясо, субпродукты, морепродукты, алкоголь) повышают уровень мочевой кислоты (уратов) в крови, что может вызывать кристаллизацию в суставах и почках, приводя к подагре. Алкоголь и некоторые напитки, содержащие фруктозу, также являются факторами риска из-за их способности ускорять распад нуклеотидов, тем самым увеличивая образование уратов [14]. Преобразование фруктозы в фруктозо-1-фосфат требует потребления АТФ, что повышает уровня АМФ. Накопленный АМФ встраивается в пуриновый катаболический путь производства мочевой кислоты [15]. Аналогичным образом, метаболизм алкоголя в печени потребляет большое количество АТФ для образования АМФ и, таким образом, способствует гиперурикемии [16].

Во-вторых, потеря уриказы (также известной как уратоксидаза) также, вероятно, приводит к отложению МФУ. У большинства организмов, от бактерий до млекопитающих, урат окисляется ферментом уриказой с образованием растворимого аллантаина, чтобы избежать отложения. Однако у людей и некоторых приматов этот фермент утрачен [17]. Учитывая, что урат также выполняет функцию антиоксиданта, утрата уриказы обеспечивает человеку существенные преимущества в борьбе с заболеваниями, связанными с окислительным стрессом, такими как нейродегенерация и рак [18]. С этой точки зрения, при лечении подагры рекомбинантной уриказой следует учитывать потенциальные побочные эффекты [19].

В-третьих, нарушение выведения мочевой кислоты почками и кишечником в значительной степени способствует гиперурикемии. Примерно две трети мочевой кислоты выводится почками, а оставшаяся треть приходится на желудочно-кишечный тракт [20]. Это объясняет, почему пожилые люди, у которых нарушена функция почек и желудочно-кишечного тракта, чаще страдают подагрой.

Определение гиперурикемии основано на лабораторных данных, показывающих, что ураты начинают кристаллизоваться при концентрации 0,41 ммоль/л. Эти кристаллы, известные как отложения МФУ, могут быть обнаружены с помощью микроскопии и использованы в качестве золотого стандарта для диагностики подагры. Предпочтительными местами отложения МФУ являются суставы, включая первый плюснефаланговый сустав, голеностопный, коленный, а также такие органы, как почки. Отложение МФУ приводит к острому воспалению и интенсивной боли, известной как обострение подагры. Воспаление в пораженных суставах в значительной степени вызвано привлечением иммунных клеток



**Рис. 2.** Нарушение регуляции пуринового обмена способствует развитию подагры и боли\*

\* Нарушение регуляции пуринового обмена способствует развитию подагры и боли. Диета, богатая пуринами, и употребление ряда напитков, включая мясо, морепродукты, субпродукты, пиво и напитки, содержащие фруктозу, приводят к повышению уровня мочевой кислоты в сосудах, что называется гиперурикемией. Отложение уратов в суставах вызывает местное воспаление. При этом аденозин и АТФ действуют как нейромедиаторы, активируя пуринергические рецепторы P1 и P2 соответственно. Эта пуринергическая нейротрансмиссия вызывает сильную боль у больных подагрой. NLRP3 — белок иммунного ответа, основной компонент инфламмосомы (ранний феномен воспалительного процесса), МФУ — мононуклеотид урата, АТФ — аденозинтрифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, АДЕ — аденозин, ИЛ — интерлейкины (белки-цитокины иммунного ответа), TNF — фактор некроза опухоли (внеклеточный белок, провоспалительный цитокин), NF-κB — ядерный фактор «каппа-бэ» (транскрипционный фактор, запускающий экспрессию специфических генов, контролируя иммунный ответ, воспаление и клеточный рост).

(инфильтрирующих макрофагов, нейтрофилов и др.) и накоплением провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) — 1β, ИЛ-6 и др.) [21].

Исследования показали, что кристаллы МФУ связываются с мембранами макрофагов, провоцируя отток калия и активацию инфламмосомы NLRP3 [22]. Далее происходит ауторасщепление прокаспазы-1 в ее зрелую форму, которая трансформирует про-ИЛ-1β в биоактивный ИЛ-1β. После активации макрофагов нейтрофилы привлекаются к очагам воспаления, где они генерируют активные формы кислорода и провоспалительные цитокины, усиливая обострение подагры [23]. Обострение подагры является самоограничивающимся процессом, который разрешается примерно в течение 10 дней, вероятно, из-за накопления противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ-10, трансформирующий фактор роста бета 1 и ИЛ-

37 [24, 25]. Нейтрофилы также играют роль в разрешении обострения подагры. Реализуя защитную реакцию, нейтрофилы высвобождают свое содержимое, включая хромосомную ДНК и белки, чтобы сформировать нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), которые удаляют провоспалительные цитокины — ИЛ-6 и фактор некроза опухоли [26]. Несмотря на временное облегчение приступа подагры, кристаллы МФУ не удаляются из пораженных суставов, а связываются с NETs и собираются в соединительной ткани, образуя подкожные узелки, называемые тофусами, наличие которых указывает на позднюю стадию подагры, известную как тофусная подагра [27]. Развитие тофусной подагры после первого приступа подагры может занять десятилетия, и для купирования этого тяжелого заболевания эффективна уратснижающая терапия [28]. Тофусная подагра часто

сопровождается повреждением костей. Было показано, что кристаллы МФУ откладываются на синовиальной поверхности, вызывая кортикальный разрыв, который затем прогрессирует в эрозию кости [29]. Исследования показали, что кристаллы МФУ снижают жизнеспособность остеобластов, но усиливают развитие остеокластов, что приводит к резорбтивному состоянию и последующей потере костной массы [30, 31]. Крупномасштабное эпидемиологическое исследование выявило 20 %-ное увеличение риска остеопороза у пациентов с подагрой по сравнению с контрольной группой без подагры [32].

Пожизненная терапия, направленная на снижение уровня уратов, является ключом к лечению подагры. Было разработано несколько фармакологических стратегий для достижения целевых уровней уратов в крови. Мочевая кислота образуется путем окисления ксантина ксантиноксидазой, поэтому в настоящее время в качестве средств первой линии защиты используются два ингибитора ксантиноксидазы — аллопуринол и фебуксостат [33]. Аллопуринол является аналогом гипоксантина, который связывает и ингибирует ксантиноксидазу [34]. Помимо снижения продукции мочевой кислоты, ингибирование ксантиноксидазы приводит к накоплению гипоксантина, который включается в путь утилизации пуринов. В клинической практике повышение дозы аллопуринола показало лучший эффект снижения уровня уратов без увеличения побочных реакций [35].

У пациентов с гиперурикемией и хроническими заболеваниями почек фебуксостат оказался лучшим выбором, чем аллопуринол, для замедления развития почечной недостаточности [36]. Однако фебуксостат может вызывать острое повреждение печени [37]. Более того, лечение фебуксостатом приводило к более высокой смертности у пациентов с подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с аллопуринолом [38]. В совокупности эти наблюдения свидетельствуют о том, что оба ингибитора ксантиноксидазы обладают лечебной эффективностью, хотя не следует игнорировать потенциальные побочные эффекты. Помимо тяжести заболевания, варианты терапии зависят от ряда факторов, включая индивидуальную генетическую изменчивость и состояние почек, печени и сердечно-сосудистой системы [39].

## ПУРИНОРЕЦЕПТОРЫ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Пуринам свойственны выраженные патофизиологические эффекты, опосредованные воздействием на пуринергические рецепторы, концепция которых была предложена Джеффри Бернстоком.

Пуринергические рецепторы делятся на два подсемейства — P1 и P2. P1 представляют собой рецеп-

торы, сопряженные с G-белком, которые распознают аденозин как эндогенный лиганд и участвуют во многих физиологических реакциях, например, модуляция сердечного ритма [40].

В начале 1990-х годов четыре члена семейства рецепторов P1 —  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  и  $A_3$  — были клонированы и описаны [41]. Эти подтипы рецепторов P1 проявляют различное сродство к аденозину, различную фармакологию и тканеспецифические паттерны экспрессии [42]. Рецепторы  $A_1$ ,  $A_{2A}$  и  $A_3$  имеют высокое сродство к аденозину, поэтому они активируются его физиологическим внеклеточным уровнем (нМ). Напротив, активация  $A_{2B}$  требует гораздо более высокой концентрации аденозина (мкМ), что, по-видимому, связано с такими патологическими состояниями как гипоксия [43]. Рецепторы  $A_1$  в основном локализованы в нервной системе, в то время как остальные три подтипа диффузно экспрессируются в широком спектре тканей, включая нервную систему, селезенку, толстую кишку, яички и другие [44]. Функционально аденозиновые рецепторы связаны с различными G-белками, модулирующими активность аденилатциклазы (АЦ) положительным или отрицательным образом, влияя на цитоплазматический цАМФ. Рецепторы  $A_1$  и  $A_3$  связаны с белком  $G_i$ , поэтому их активация подавляет АЦ с последующим снижением уровня цАМФ. Напротив,  $A_{2A}$  и  $A_{2B}$  связаны с белком  $G_s$ , который стимулирует АЦ. Внеклеточный аденозин активирует рецепторы  $A_1$  и  $A_2$  сердечных миоцитов и фибробластов, соответственно, что приводит к снижению продукции цАМФ в миоцитах, но повышению уровня цАМФ в фибробластах, предотвращая гипертрофию миокарда и фиброз [45]. Хотя патофизиологическая функция рецепторов P1 чрезвычайно сложна, аденозин обычно считается «защитным» сигналом от стрессовых состояний, поскольку снижает энергозатратную активность и усиливает поступление питательных веществ [46]. Это свойство делает рецепторы P1 привлекательными мишенями для лечения сердечно-сосудистых и других заболеваний [47].

Семейство рецепторов нуклеотидов P2 делится на два подсемейства: P2X (АТФ-зависимые ионные каналы) и P2Y (метаботропные GPCRs) [48].

Рецепторы P2Y активируются несколькими нуклеотидами, включая АТФ, уридинтрифосфат, АДФ и уридиндифосфат, тогда как P2X активируются только АТФ. В 1993 г. были клонированы первые два рецептора P2Y, а годом позже — первые два рецептора P2X [49, 50]. На сегодняшний день распознаны семь видов группы рецепторов P2X ( $P2X_{1-7}$ ) и восемь видов рецепторов P2Y ( $P2Y_{1, 2, 4, 6, 11, 12, 13}$  и  $P2Y_{14}$ ). По аналогии с аденозиновыми рецепторами P1, рецепторы P2Y связываются со спе-

цифическими белками G, дифференциально регулируя нижестоящие эффекторы.

Рецепторы P2X являются архетипическими катионными каналами, управляемыми АТФ [51]. Причем АТФ является единственным известным физиологическим агонистом [52]. Семейство рецепторов P2X состоит из семи видов (P2X<sub>1-7</sub>), которые собираются в виде гомо- или гетеротримерных комплексов. Среди гомотримерных рецепторов P2X, P2X<sub>1</sub> показывают наибольшее сродство к АТФ, активируясь при концентрациях АТФ < 1 мкМ [53]. Наименее чувствительным является рецептор P2X<sub>7</sub>, которому для активации требуются концентрации АТФ в стомикромолярном диапазоне [54]. Высокая чувствительность к АТФ часто сопровождается быстрой десенсibilизацией, тогда как менее чувствительные подтипы могут демонстрировать стойкую активацию. В соответствии с чувствительностью к АТФ и временем десенсibilизации гомотримерные рецепторы P2X подразделяются на четыре подтипа. Первый тип включает рецепторы P2X<sub>1</sub> и P2X<sub>3</sub>, которые наиболее чувствительны к АТФ и быстро десенсibilизируются. Ко второму типу относятся рецепторы P2X<sub>2</sub> и P2X<sub>5</sub> с более низкой чувствительностью к АТФ и более медленной десенсibilизацией. Рецептор P2X<sub>4</sub> относится к третьему типу, обладающему аналогичной чувствительностью к АТФ, но более длительной десенсibilизацией по сравнению со вторым типом. Последний тип, представленный рецепторами P2X<sub>7</sub>, демонстрирует самую низкую чувствительность к АТФ и практически не вызывает десенсibilизации [55]. Рецептор, P2X<sub>6</sub>, не относится к этим группам, поскольку не способен образовывать гомотримерные рецепторы [56]. Подобно рецепторам P2Y, рецепторы P2X могут активироваться аналогами АТФ с различной активностью. Структурное разнообразие рецепторов P2X обеспечивает широкий репертуар физиологических функций в различных тканях. Для лечения заболеваний человека разработан ряд агонистов и антагонистов P2-рецепторов.

Например, тиенотетрагидропиридины, необратимо инактивирующие P2Y<sub>12</sub>-рецепторы, используются в качестве антитромботических препаратов [57]. Антагонист P2X<sub>3</sub>-рецепторов, AF-219, проходит вторую фазу клинических испытаний для лечения рефрактерного хронического кашля [58]. Обоснованием этих успешных испытаний является то, что АТФ, как правило, действует как провоспалительный сигнал, поэтому антагонисты, нацеленные на P2-рецепторы, могут способствовать сдерживанию воспаления. Напротив, аденозин ограничивает воспалительную реакцию, что указывает на терапевтический потенциал агонистов P1-рецепторов в качестве противовоспалительных средств. Неадеинозон, агонист

A<sub>1</sub>-рецепторов, продемонстрировал положительные результаты при лечении сердечной недостаточности [59]. Другим перспективным применением модуляторов пуринергической сигнализации является терапия рака. Во-первых, воспалительное микроокружение долгое время считалось отличительной чертой рака [60]. Во-вторых, микроокружение опухоли богато АТФ и аденозином [61]. В-третьих, в опухолях самых разных типов экспрессируется множество пуринергических рецепторов [62]. Более того, АТФ и аденозин играют решающую роль в энергетическом метаболизме раковых клеток. После разрозненных сообщений о противораковой активности некоторых пуринергических агонистов [63, 64] было начато несколько клинических испытаний для проверки эффективности антагонистов A<sub>2A</sub>, как по отдельности, так и в сочетании с другими известными химиотерапевтическими или иммунными блокаторами в терапии рака [65, 66]. Открытие такого факта, что микроокружение опухоли богато внеклеточным АТФ [67] послужило толчком к проведению испытаний, призванных использовать эту особенность опухоли для повышения селективности противораковых препаратов [68].

## **ПУРИНЕРГИЧЕСКАЯ НЕЙРОТРАНСМИССИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

В настоящее время хорошо известно, что АТФ является полноценным нейротрансмиттером, способствующим многочисленным функциям нервной системы (рис. 3) [69].

В нейрональных окончаниях АТФ накапливается в синаптических везикулах с помощью везикулярного переносчика нуклеотидов VNUT/SLC17A9. Этот переносчик широко экспрессируется в мозге и играет центральную роль в поддержании концентрации АТФ (> 100 мкМ) в просвете везикул. Генетическая делеция VNUT подавляет экзоцитоз АТФ в линии клеток PC12, что позволяет предположить, что везикулярное хранение АТФ, опосредованное VNUT, является критическим пуринергическим механизмом передачи [70]. Насыщенные АТФ везикулы секретируются путем экзоцитоза, регулируемого Ca<sup>2+</sup>; обработка хелаторами Ca<sup>2+</sup> или ингибиторами экзоцитоза прекращает высвобождение АТФ [71]. Этот Ca<sup>2+</sup>-зависимый экзоцитоз везикул АТФ можно непосредственно наблюдать на живых клетках [72]. Также сообщалось о нескольких невезикулярных механизмах высвобождения АТФ, включая крупные трансмембранные каналы, представленные рецепторами P2X<sub>7</sub>, коннексинами или паннексинами [73, 74]. АТФ часто выделяется в сочетании с другими медиаторами, в частности, с норадреналином (НА), ацетилхолином (АХ)

и с глутаматом в коре головного мозга [74, 75]. АТФ, действующий как единственный нейромедиатор, был обнаружен только в медиальной части поводка (хабнулярного ядра), которое является структурой промежуточного мозга [76].

Часть высвобождаемого АТФ активирует рецепторы P2 аутокринным / паракринным образом. Оставшийся внеклеточный АТФ подвергается гидролизу с образованием дифосфатных нуклеотидов, которые взаимодействуют с рецепторами P2Y, или далее рас-

щепляется с образованием аденозина, тем самым включая рецепторы P1. Таким образом, АТФ или его метаболиты стимулируют пара- или аутокринно пуринергические рецепторы на пост- или пресинаптической мембране соответственно.

Аберрантная пуринергическая передача в головном мозге (нарушение нормального процесса межклеточной передачи сигналов) способствует патогенезу нейродегенеративных расстройств (болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона,

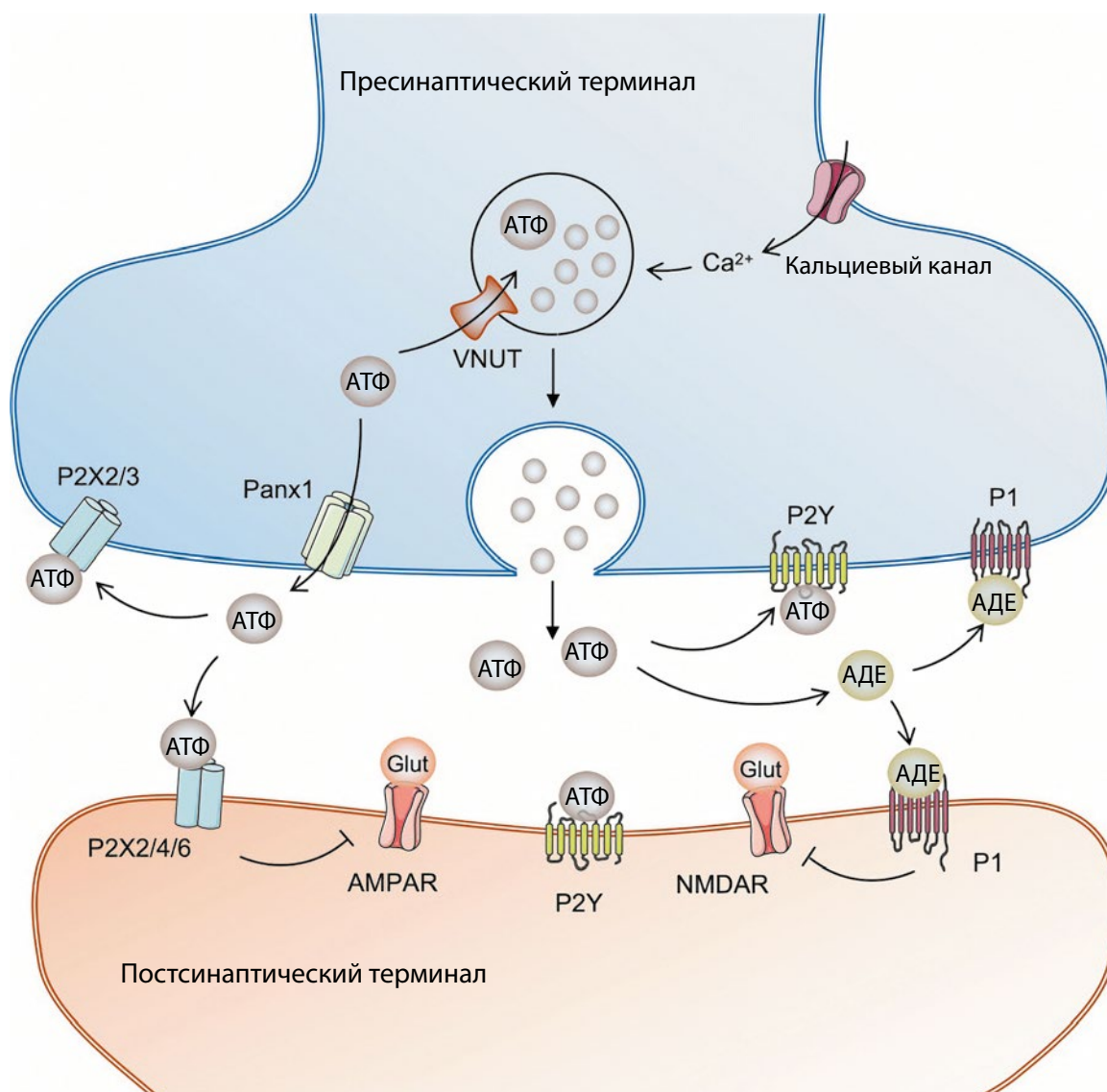


Рис. 3. Пуринергическая нейротрансмиссия в нервной системе\*

\* Пуринорецепторы опосредуют нейротрансмиссию в нервной системе. В пресинаптическом окончании АТФ накапливается в везикулах благодаря транспортеру VNUT, а затем высвобождается в зависимости от концентрации  $Ca^{2+}$  или экспортируется другими каналами, такими как Panx1, независимо от  $Ca^{2+}$ . С одной стороны, внеклеточный АТФ и продукт его распада аденозин активируют пуринорецепторы в пресинаптическом окончании. Этот эффект может регулировать высвобождение других медиаторов, таких как глутамат. С другой стороны, внеклеточный АТФ и аденозин могут взаимодействовать с постсинаптическими пуринорецепторами, тем самым регулируя возбудимость нервных клеток. Это событие также может приводить к интернализации AMPAR и NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране, что приводит к снижению тока, индуцированного глутаматом. Интернализация — это процесс, при котором рецепторы, расположенные на клеточной мембране, перемещаются внутрь клетки в специальных пузырьках, называемых эндосомами. VNUT — транспортер везикулярных нуклеотидов, Panx1 — паннексин 1, АДЕ — аденозин, AMPAR — рецептор AMPA, NMDA — рецептор N-метил-D-аспартата.

болезнь Хантингтона и т. д.) и нейропсихиатрических заболеваний (депрессия, тревога, наркомания и т. д.) [77–80]. БА проявляется нарушением познавательной способности, памяти и в настоящее время неизлечима. Отложение агрегатов  $\beta$ -амилоида обычно считается основной причиной потери нейронов и снижения уровня АХ в головном мозге, в то время как другие факторы, гиперфосфорилирование белка тау и нарушенный метаболизм ионов металлов также рассматриваются. Многочисленные исследования, сфокусированные на пуриnergической сигнализации, дают другое объяснение БА. Как упоминалось выше, два рецептора P1  $A_1$  и  $A_{2A}$  ответственны за эффекты аденозина в головном мозге. Предполагается, что роли  $A_1$  и  $A_{2A}$  в прогрессировании БА могут быть различны, так как при лечении агонистами или антагонистами P1 наблюдались как положительные, так и негативные эффекты. У пациентов с БА экспрессия рецепторов  $A_1$  снижена в гиппокампе, а экспрессия  $A_{2A}$  повышена на периферии [81, 82]. Исследование показало, что рецепторы  $A_1$  локализуются совместно с агрегатами  $\beta$ -амилоида, а активация этих рецепторов стимулирует выработку растворимого  $\beta$ -амилоида [83]. Напротив, генетическое подавление рецепторов  $A_{2A}$  у мышей защищает от БА, в то время как активация этого пуринорецептора вызывает дефицит памяти [84, 85]. Эти данные свидетельствуют о том, что  $A_1$  и  $A_{2A}$  могут выполнять противоположные функции во время прогрессирования БА. Эпидемиологические исследования показывают, что кофеин, неселективный антагонист рецепторов  $A_1$  и  $A_{2A}$ , эффективно улучшает когнитивные функции и снижает риск развития БА [86, 87]. Это наблюдение дает основания предполагать, что негативный эффект рецептора  $A_{2A}$  может преобладать над защитным действием рецептора  $A_1$  при прогрессировании БА. Необходимо обратить внимание на сообщения о том, что кофеин поддерживает гематоэнцефалический барьер, предотвращая отложение  $\beta$ -амилоида в мозге [88]. Учитывая, что проницаемость гематоэнцефалического барьера зависит от множества факторов, защитный эффект кофеина может быть обусловлен и другими потенциальными мишенями, помимо рецепторов P1. Например, нарушение регуляции метаболизма АТФ, вызванное нарушением функции митохондрий, является одной из распространенных особенностей мозга при БА [89].

Депрессия — это нейропсихиатрическое заболевание, которое проявляется стойким снижением настроения, потерей интереса к жизни (ангедонией) и негативно влияет на сон, аппетит, самооценку и общее состояние здоровья. Эпидемиологические исследования показывают, что умеренное потребление кофе снижает риск депрессии, тогда как чрез-

мерное потребление может ухудшить ситуацию [90, 91]. Это наблюдение подчеркивает возможное участие аденозиновых рецепторов  $A_1$  и  $A_{2A}$  в механизмах развития депрессии. Введение ингибитора рецептора  $A_{2A}$  уменьшает проявления депрессии у крыс, что указывает на следующий факт — активация рецептора  $A_{2A}$  способствует депрессивному поведению [92]. Отмечено, что крысы с повышенной экспрессией рецептора  $A_{2A}$  демонстрируют депрессивные формы поведения [93]. Напротив, стимуляция рецептора  $A_1$  оказывает антидепрессивное действие. Активация рецепторов  $A_1$  увеличивает активность перемещения, а нокаутирование рецепторов  $A_1$  вызывает неподвижность и другие депрессивные проявления у мышей [94]. Лишение сна, широко используемый метод временного облегчения депрессии, действует посредством активации рецепторов  $A_1$  [95]. Следовательно, умеренное потребление кофеина преимущественно ингибирует рецепторы  $A_{2A}$ , оказывая антидепрессивный эффект, тогда как высокая доза кофеина ингибирует рецепторы  $A_1$ , тем самым ухудшая депрессивные симптомы. Это подтверждается тем, что антагонисты  $A_{2A}$  усиливают эффекты классических антидепрессантов. Два антидепрессанта, агомелатин и тианептин, были испытаны в сочетании с селективным ингибитором рецепторов  $A_1$  (DPCPX) и рецепторов  $A_{2A}$  (DMPX). Такая комбинация показала, что совместное лечение с DMPX, но не с DPCPX, увеличивает концентрацию агомелатина и тианептина в мозге, потенцируя их антидепрессивный эффект [96]. Пуринорецепторы P2 также участвуют в развитии депрессии. Психологический стресс вызывает высвобождение АТФ, активируя рецепторы P2X<sub>7</sub>, что приводит к депрессивному поведению у мышей, которое можно нивелировать введением антагониста рецепторов P2X<sub>7</sub> [97].

Есть данные, что некоторые ферменты и метаболиты пуриnergической передачи являются потенциальными биомаркерами депрессии. Было обнаружено, что повышенная активность аденозиндезаминазы и ксантинооксидазы, а также повышенный уровень ксантина и гипоксантина коррелируют с более высоким риском депрессии [98]. Эти данные указывают на то, что ферменты и метаболиты, участвующие в обмене пуринов, вместе с пуринорецепторами оказывают глубокое влияние на патофизиологическую функцию нервной системы.

## **ПУРИНЕРГИЧЕСКАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ И БОЛЬ**

В 1977 г. была обнаружена связь между п/к инъекцией АТФ и других пуринов и возникновением боли [99]. С тех пор ряд исследований доказал, что активация рецепторов P2X приводит к защитно-

му поведению животных, связанному с болью [100, 101]. Иглоукальвание, древний медицинский метод, разработанный в Китае более 4000 лет назад, используется для обезболивания во всем мире. Инъекция агониста рецептора  $A_1$  имитирует анальгезирующий эффект иглоукальвания, что позволяет предположить, что он работает посредством активации рецепторов  $A_1$  [102]. Напротив, рецепторы  $P2X$  обычно усиливают болевые сигналы. Рецептор  $P2X_3$  является наиболее изученным рецептором  $P2$ , связанным с болью; который преимущественно экспрессируется в небольших сенсорных нейронах в ганглиях задних корешков. Блокирование рецепторов  $P2X_3$  токсином приводит к снижению реакции на острую боль в модели на крысах. В контексте заболеваний человека рецепторы  $P2X_3$  связаны с болью при диабетической нейропатии. Электроакупунктура снижает активацию рецепторов  $P2X_3$  в ганглиях задних корешков, что ослабляет нейропатическую боль и облегчает проявления диабетической нейропатии [103]. Не-

смотря на положительные клинические эффекты, акупунктура и электроакупунктура являются инвазивными процедурами, которые не в полной мере отвечают требованиям доказательной медицины. Поэтому селективные агонисты (в основном  $P1$ -рецепторов) и антагонисты (в основном  $P2$ -рецепторов) рассматриваются в качестве перспективных анальгетиков [104].

### ПУРИНЕРГИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА ИНТЕГРИРУЕТ ИММУННУЮ СИСТЕМУ И МОДУЛИРУЕТ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Подагра классифицируется как ревматическое иммунное заболевание, а боль часто сопровождается местным воспалением [105]. ДНК, которая состоит из пуринов, активирует врожденный иммунитет при транслокации из ядра или митохондрий в цитоплазму [106]. Это объясняет ведущую роль пуринергической передачи в регуляции

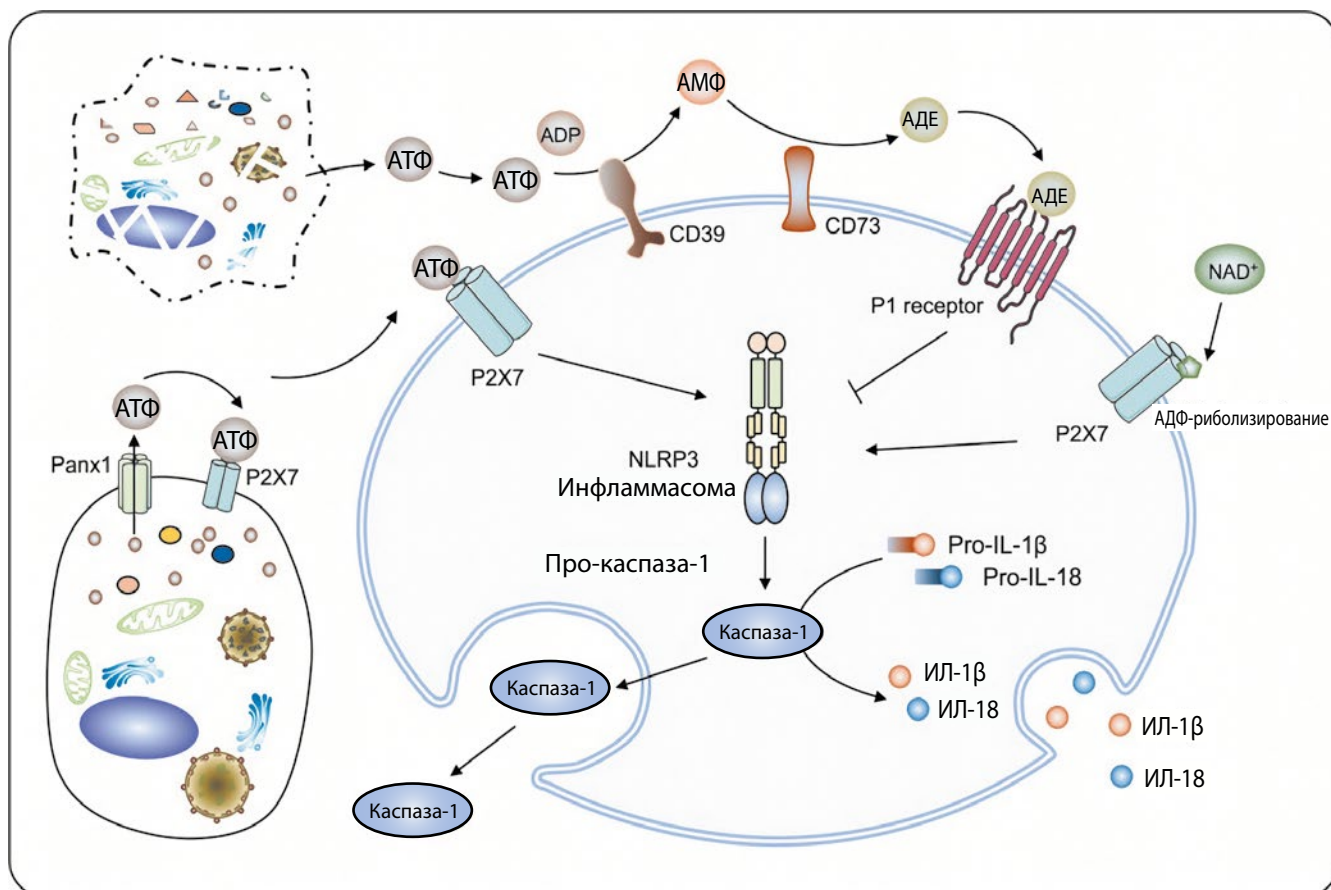


Рис. 4. Пуринергическая сигнализация регулирует иммунные и воспалительные реакции\*

\* Помимо некротических клеток, внеклеточный АТФ может высвобождаться из живых клеток через канал Panx1. Внеклеточный АТФ включает рецепторы  $P2X$ , которые впоследствии активируют инфламмасому NLRP3, индуцируя расщепление прокаспазы-1. Этот эффект приводит к созреванию и высвобождению каспазы-1, тем самым запуская иммунный или воспалительный ответ. В качестве альтернативы, внеклеточный АТФ готов к расщеплению до аденозина (АДЕ) эктоферментами CD39 и CD73. Продукция аденозина, как правило, подавляет иммунные и воспалительные реакции посредством связывания с рецепторами  $P1$ . Кроме того,  $P2X_7$  может активироваться АДФ-рибозилированием с использованием  $NAD^+$  в качестве донора АДФ-рибозы. АДФ — аденозиндифосфат, АДЕ — аденозин, ИЛ — интерлейкины.

иммунной системы и воспалительных реакций (рис. 4). Пуринергические рецепторы экспрессируются практически во всех видах иммунных клеток. Например, нейтрофилы экспрессируют все четыре аденозиновых рецептора и несколько рецепторов P2, включая рецепторы P2X<sub>1</sub>, P2X<sub>7</sub>, P2Y<sub>2</sub> и P2Y<sub>14</sub> [107]. Кроме того, в иммунных клетках работает несколько эктоферментов, таких как CD39

и CD73, которые регулируют иммунный ответ посредством продукции аденозина из АТФ [108]. В целом, АТФ служит сигналом опасности, который активирует иммунные клетки, в то время как аденозин ослабляет воспалительные реакции [109]. Концептуально, внеклеточный АТФ активирует рецепторы P2 для запуска иммунного ответа; впоследствии АТФ превращается в аденозин ферментами CD39 и CD73,

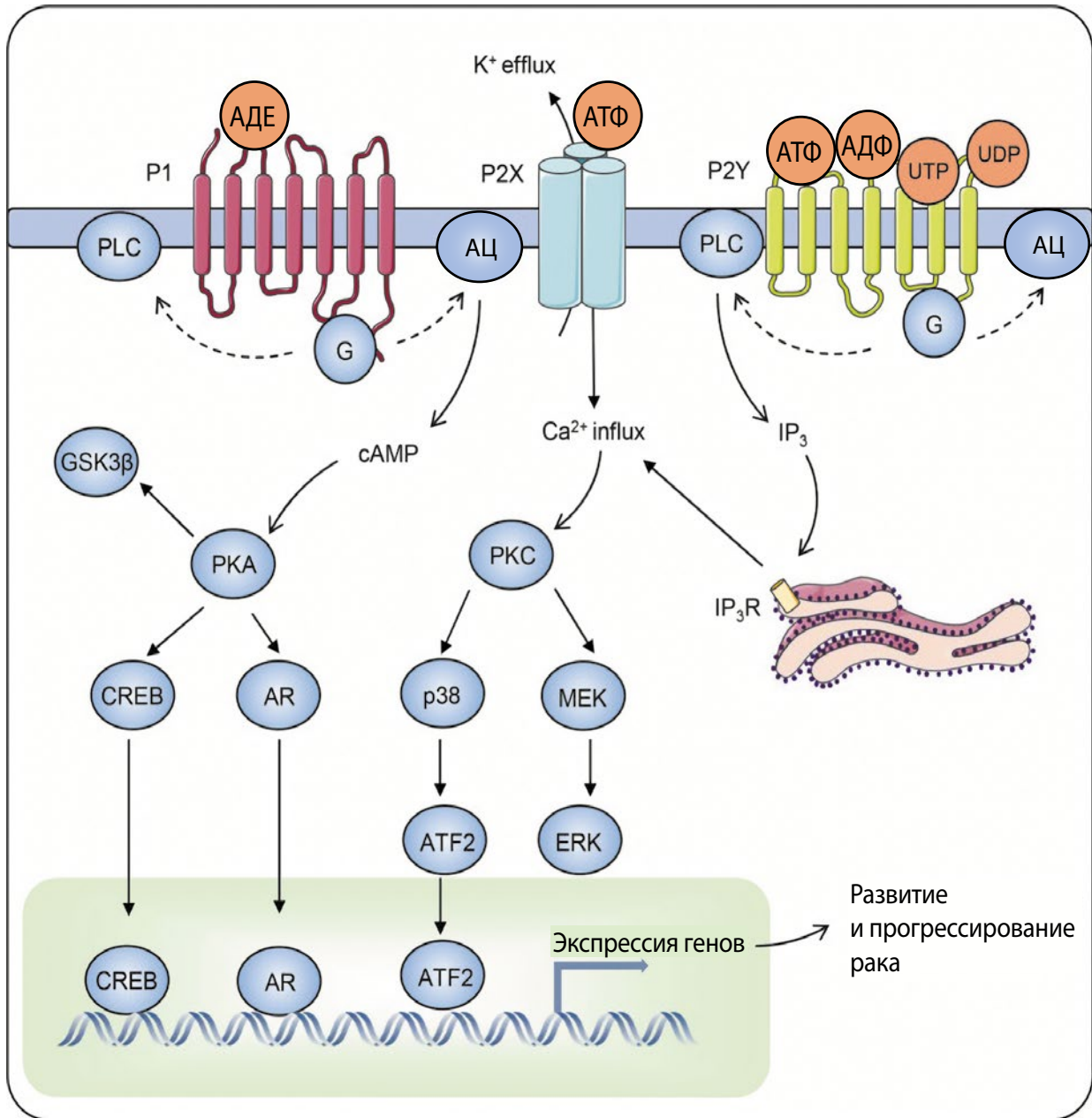


Рис. 5. Пуринергическая сигнализация и рак\*

\* Пуринергическая сигнализация, участвующая в инициации и прогрессировании рака. Микроокружение опухоли богато пуринами, включая аденозин (АДЕ) и другие нуклеотиды. В опухолевых клетках экспрессируется ряд пуринергических рецепторов для получения этих внеклеточных пуринергических сигналов. Активация рецепторов P1 и P2Y приводит к изменению активности аденилатциклазы (АЦ) или фосфолипазы С (PLC) путем связывания с различными G-белками (G), тогда как активация рецепторов P2X генерирует ионные потоки. Эти события изменяют уровень нескольких вторичных посредников, таких как цАМФ, Ca<sup>2+</sup> и InsP3. InsP3 связывается с рецепторами InsP3 на эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), что приводит к высвобождению Ca<sup>2+</sup> из ЭР. Таким образом, эти вторичные посредники регулируют множество белков, включая PKA, PKC, GSK3β, CREB, андрогеновый рецептор (AR), MEK, p38, ERK и ATF2. Среди них есть несколько факторов транскрипции, таких как CREB, AR и ATF2, которые запускают программу транскрипции, связанную с раком.

что приводит к активации рецепторов P1, инициирующих воспаление. Эта модель подтверждается большим количеством доказательств. Учитывая жизненно важную роль внеклеточного АТФ в развитии иммунного ответа, давно стоит вопрос о том, как АТФ высвобождается из клеток при инфекционных поражениях или повреждении тканей. Во-первых, АТФ образуется из некротических клеток [110]. Во-вторых, АТФ также может высвобождаться через несколько типов каналов, например, через паннексин 1 (Panx1) [111]. Второй путь высвобождения АТФ через канал Panx1 регулируется, поскольку определенные стимулы, такие как гипоксия, побуждают Panx1 формировать канал АТФ, тем самым ускоряя отток АТФ [112].

### **ПУРИНЕРГИЧЕСКАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ РЕГУЛИРУЕТ РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ**

Воспалительное и иммуносупрессивное микроокружение является отличительной чертой рака [113]. Учитывая ключевые роли АТФ и аденозина как провоспалительных и противовоспалительных агентов, это предполагает фундаментальную роль пуринергической сигнализации в развитии и прогрессировании опухоли (рис. 5). Микроокружение опухоли богато аденозином и АТФ [114]. Было продемонстрировано, что АТФ накапливается в опухоли в количестве сотен микромоляр, будучи практически неопределимым в здоровых образцах [115]. АТФ контролирует иммунные клетки, а накопление АТФ запускает противоопухолевый иммунитет, тем самым подавляя онкогенез. Несколько типов рецепторов P2 участвуют в подавлении роста опухоли, включая рецепторы P2X<sub>5</sub>, P2X<sub>7</sub>, P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>2</sub> и P2Y<sub>11</sub> [116]. Например, рецепторы P2X<sub>5</sub> способствуют цитотоксическому действию Т-клеток и подавлению хронического миелоидного лейкоза [117]. Напротив, нокаут рецепторов P2X<sub>7</sub> снижает популяцию цитотоксических Т-клеток CD8<sup>+</sup> [118]. Таким образом, накопление АТФ в микроокружении опухоли, по-видимому, является внутренним противоопухолевым механизмом, вызываемым иммунной системой. Однако рецепторы P2 обнаруживаются не только в иммунных клетках, но и в раковых клетках, что заставляет задуматься, почему опухолевые клетки экспрессируют «суицидные» молекулы [119]. Эта проблема становится еще более выраженной в связи с тем, что внеклеточный АТФ, с одной стороны, удаляется из некротических клеток, с другой стороны, его секреция связана с метаболизмом раковых клеток [120]. По-видимому, противоопухолевый иммунитет усиливается при высоком уровне АТФ (поставляемого фармакологически), тогда как небольшое увеличение АТФ (высвобождаемого эндогенно)

стимулирует пролиферацию раковых клеток [121]. Действительно, было показано, что повышенная экспрессия или снижение активности рецепторов P2X<sub>7</sub> соответственно способствует или подавляет рост опухоли [123]. Помимо функции стимуляции роста, низкие уровни АТФ также могут приводить к опухолеобразованию за счет высвобождения иммуносупрессивных цитокинов, таких как ИЛ-10 [123]. Эти данные свидетельствуют о том, что экспрессия определенных P2-рецепторов дает преимущества при лечении опухолей, а также предполагает фармакологический подход к иммунотерапии рака. Согласно этому подходу, инфузия АТФ, как было показано, уменьшает потерю веса и восстанавливает мышечную силу у пациентов с раком легких [124].

### **ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПУРИНАМИ**

Гиперурикемия, вызванная нарушением регуляции метаболизма пуринов, связана с метаболическим синдромом, который также характеризуется другими признаками, включая ожирение, гиперликемию, гипертонию, гиперлипидемию и гиперинсулинемию. Подобно другим проявлениям метаболического синдрома, заболевания, связанные с пуринами, взаимосвязаны с современным образом жизни [125]. 12-летнее перспективное исследование показало, что потребление мяса и морепродуктов увеличивает риск подагры до 1,41 и 1,51 соответственно. Напротив, добавление молочных продуктов снижает риск до 0,56 [126]. Хотя высокое содержание пуринов в некоторых продуктах питания способствует их склонности вызывать подагру, потребление овощей, богатых пуринами, не является фактором риска [127]. Это может быть связано с различной биодоступностью производных пуринов животного или растительного происхождения [128]. Более того, овощи полезны при сердечно-сосудистых заболеваниях и ожирении, которые ассоциированы с нарушенным метаболизмом пуринов [129]. Следовательно, вегетарианская диета полезна независимо от наличия пуринов в овощах. При ограничении потребления мяса необходимы альтернативные источники белка — бобовые, молочные продукты. В независимых когортах наблюдалась обратная корреляция между потреблением бобовых и гиперурикемией [130]. Было обнаружено, что молочные продукты снижают уровень мочевой кислоты в сыворотке крови за счет урикозурического действия казеина и лактальбумина, двух белков, полученных из молока [131]. Кофе снижает риск подагры [132]. Было показано, что кофеин конкурентно ингибирует ксантиноксидазу, фермент, производящий мочевую кислоту из гипоксантина и ксантина [133]. Однако

кофеин сам по себе не смог снизить риск подагры, что позволяет предположить, что другие компоненты кофе способствуют его полезному эффекту. Диетические вмешательства согласуются с теорией пищевой гомологии в традиционной китайской медицине, которая утверждает, что большинство продуктов питания обладают терапевтическим потенциалом, поэтому не существует абсолютной сегрегации между продуктами питания и лекарствами. Помимо физических методов, таких как акупунктура и баночный массаж, традиционная китайская медицина также рекомендует фитотерапию, оказывающую многоцелевое действие. Например, кора феллодендри амурского (*cortex phellodendri amurensis*) является одним из наиболее часто используемых в Китае препаратов для лечения подагры [134].

## Выводы

Пурины служат строительным материалом и источником энергии, регулируя многочисленные клеточные процессы путем инициации пуринергической сигнализации. Метаболизм пуринов, регулируемый пуриносомой, определяет доступность пуринов, которые действуют как эндогенные лиганды для ряда пуринергических рецепторов. Активация пуринергических рецепторов контролирует продукцию различных вторичных мессенджеров, включая цАМФ, и  $Ca^{2+}$ , что иницирует нормальные физиологические процессы. Нездоровое питание, генетическая изменчивость или другие патологические события нарушают метаболизм пуринов, что приводит к нейродегенерации, подагре, боли, воспалению и раку. Помимо этих расстройств, пуринергическая сигнализация связана со многими другими заболеваниями, включая сердечные, желудочно-кишечные, мышечные, репродуктивные расстройства. Пуринергическая сигнализация имеет многообещающее будущее в качестве новой мишени для лекарств. Несмотря на значительный прогресс в этой области, для глубокого понимания пуринергической сигнализации еще предстоит выяснить несколько деталей. Например, как взаимодействуют компоненты пуриносомы, функционируя в митохондриях? Как воздействовать на конкретный пуринергический рецептор, не затрагивая другие рецепторы той же подгруппы? Как минимизировать потенциальные побочные эффекты при воздействии на пуринергические рецепторы из-за одновременного воздействия на несколько вторичных мессенджеров? Эти вопросы необходимо решить, прежде чем терапевтические стратегии на основе пуринов смогут широко применяться для лечения соответствующих заболеваний человека.



## Литература

1. Burnstock, G. Purinergic nerves. *Pharmacol. Rev.* 24, 509–581 (1972).
2. Ralevic, V. & Burnstock, G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol. Rev.* 50, 413–492 (1998).
3. Neary, J. T., Shi, Y. F., Kang, Y. & Tran, M. D. Opposing effects of P2X (7) and P2Y
4. Pastor-Anglada, M. & Perez-Torras, S. Who is who in adenosine transport. *Front. Pharmacol.* 9, 627 (2018).
5. Camici, M., Garcia-Gil, M., Pesì, R., Allegrini, S. & Tozzi, M. G. Purine-metabolising enzymes and apoptosis in cancer. *Cancers* 11, 1354 (2019).
6. Silva, C. H., Silva, M., Iulek, J. & Thiemann, O. H. Structural complexes of human adenine phosphoribosyltransferase reveal novel features of the APRT catalytic mechanism. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 25, 589–597 (2008).
7. Townsend, M. H., Robison, R. A. & O'Neill, K. L. A review of HPRT and its emerging role in cancer. *Med. Oncol.* 35, 89 (2018).
8. Ipata, P. L. Origin, utilization, and recycling of nucleosides in the central nervous system. *Adv. Physiol. Educ.* 35, 342–346 (2011).
9. Rustum, Y. M., Takita, H. & Gomez, G. The design of cancer chemotherapy: metabolic modulation and cellular de novo versus salvage metabolism. *Antibiot. Chemother.* (1971) 28, 86–93 (1980).
10. Quinones, W. et al. Structure, properties, and function of glycosomes in *Trypanosoma cruzi*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10, 25 (2020).
11. An, S., Kumar, R., Sheets, E. D. & Benkovic, S. J. Reversible compartmentalization of de novo purine biosynthetic complexes in living cells. *Science* 320, 103–106 (2008).
12. Dalbeth, N. et al. Gout. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 5, 69 (2019).
13. Liu, R. et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2015, 762820 (2015).
14. Richette, P. & Bardin, T. Gout. *Lancet* 375, 318–328 (2010).
15. Wang, M. et al. Elevated fructose and uric acid via aldose reductase contribute to experimental and human alcoholic liver disease. *Hepatology* 72, 1617–1637 (2020).
16. Choi, H. K., Willett, W. & Curhan, G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA* 304, 2270–2278 (2010).
17. Faller, J. & Fox, I. H. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N. Engl. J. Med.* 307, 1598–1602 (1982).
18. Wu, X. W., Lee, C. C., Muzny, D. M. & Caskey, C. T. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86, 9412–9416 (1989).
19. Ames, B. N., Cathcart, R., Schwiers, E. & Hochstein, P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 78, 6858–6862 (1981).
20. Sundy, J. S. et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 306, 711–720 (2011).
21. Mitroulis, I., Kambas, K. & Ritis, K. Neutrophils, IL-1beta, and gout: is there a link? *Semin. Immunopathol.* 35, 501–512 (2013).
22. Hari, A. et al. Activation of NLRP3 inflammasome by crystalline structures via cell surface contact. *Sci. Rep.* 4, 7281 (2014).
23. Popa-Nita, O. & Naccache, P. H. Crystal-induced neutrophil activation. *Immunol. Cell Biol.* 88, 32–40 (2010).
24. Chen, Y. H. et al. Spontaneous resolution of acute gouty arthritis is associated with rapid induction of the anti-inflammatory factors TGFbeta1, IL-10 and soluble TNF receptors and the intracellular cytokine negative regulators CIS and SOCS3. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 1655–1663 (2011).
25. Zeng, M. et al. IL-37 inhibits the production of pro-inflammatory cytokines in MSU crystal-induced inflammatory response. *Clin. Rheumatol.* 35, 2251–2258 (2016).
26. Schauer, C. et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat. Med.* 20, 511–517 (2014).
27. Apel, F., Zychlinsky, A. & Kenny, E. F. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 14, 467–475 (2018).
28. Ragab, G., Elshahaly, M. & Bardin, T. Gout: An old disease in new perspective — a review. *J. Adv. Res.* 8, 495–511 (2017).
29. Towiwat, P. et al. Urate crystal deposition and bone erosion in gout: «inside-out» or «outside-in»? A dual-energy computed tomography study. *Arthritis Res. Ther.* 18, 208 (2016).
30. Chhana, A. et al. Monosodium urate monohydrate crystals inhibit osteoblast viability and function: implications for development of bone erosion in gout. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 1684–1691 (2011).
31. Dalbeth, N. et al. Enhanced osteoclastogenesis in patients with tophaceous gout: urate crystals promote osteoclast development through interactions with stromal cells. *Arthritis Rheum.* 58, 1854–1865 (2008).

32. Kok, V. C. et al. Gout as a risk factor for osteoporosis: epidemiologic evidence from a population-based longitudinal study involving 108,060 individuals. *Osteoporos. Int.* 29, 973–985 (2018).
33. Richette, P. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 29–42 (2017).
34. Pacher, P., Nivorozhkin, A. & Szabo, C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol. Rev.* 58, 87–114 (2006).
35. Stamp, L. K. et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 1522–1528 (2017).
36. Zhang, X., Wan, D., Yang, G., Peng, Q. & Wang, X. Febuxostat is superior to allopurinol in delaying the progression of renal impairment in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia. *Int. Urol. Nephrol.* 51, 2273–2283 (2019).
37. Bohm, M., Vuppalanchi, R. & Chalasani, N. Drug-Induced Liver Injury, N. Febuxostat-induced acute liver injury. *Hepatology* 63, 1047–1049 (2016).
38. White, W. B. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N. Engl. J. Med.* 378, 1200–1210 (2018).
39. Dalbeth, N., Merriman, T. R. & Stamp, L. K. Gout. *Lancet* 388, 2039–2052 (2016).
40. Mustafa, S. J., Morrison, R. R., Teng, B. & Pelleg, A. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology. *Handb. Exp. Pharmacol.* 6, 161–188 (2009).
41. Fredholm, B. B., AP, I. J., Jacobson, K. A., Klotz, K. N. & Linden, J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol. Rev.* 53, 527–552 (2001).
42. Sachdeva, S. & Gupta, M. Adenosine and its receptors as therapeutic targets: an overview. *Saudi. Pharm. J.* 21, 245–253 (2013).
43. Cieslak, M., Komoszynski, M., Wojtczak, A. & Adenosine, A. Adenosine A (2A) receptors in Parkinson's disease treatment. *Plurinergetic Signal.* 4, 305–312 (2008).
44. Poulsen, S. A. & Quinn, R. J. Adenosine receptors: new opportunities for future drugs. *Bioorg. Med. Chem.* 6, 619–641 (1998).
45. Sassi, Y. et al. Cardiac myocyte-secreted cAMP exerts paracrine action via adenosine receptor activation. *J. Clin. Invest.* 124, 5385–5397 (2014).
46. Borea, P. A., Gessi, S., Merighi, S., Vincenzi, F. & Varani, K. Pharmacology of adenosine receptors: the state of the art. *Physiol. Rev.* 98, 1591–1625 (2018).
47. Reiss, A. B. et al. Adenosine and the cardiovascular system. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 19, 449–464 (2019).
48. Burnstock, G. Purine and purinergic receptors. *Brain Neurosci. Adv.* 2, 2398212818817494 (2018).
49. Lustig, K. D., Shiau, A. K., Brake, A. J. & Julius, D. Expression cloning of an ATP receptor from mouse neuroblastoma cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 90, 5113–5117 (1993).
50. Webb, T. E. et al. Cloning and functional expression of a brain G-protein-coupled ATP receptor. *FEBS Lett.* 324, 219–225 (1993).
51. Jiang, R., Taly, A. & Grutter, T. Moving through the gate in ATP-activated P2X receptors. *Trends Biochem. Sci.* 38, 20–29 (2013).
52. Kasuya, G. et al. Structural insights into the nucleotide base specificity of P2X receptors. *Sci. Rep.* 7, 45208 (2017).
53. Evans, R. J. et al. Pharmacological characterization of heterologously expressed ATP-gated cation channels (P2x purinoceptors). *Mol. Pharmacol.* 48, 178–183 (1995).
54. Yan, Z. et al. Experimental characterization and mathematical modeling of P2X7 receptor channel gating. *J. Neurosci.* 30, 14213–14224 (2010).
55. Schmid, R. & Evans, R. J. ATP-gated P2X receptor channels: molecular insights into functional roles. *Annu. Rev. Physiol.* 81, 43–62 (2019).
56. Barrera, N. P., Ormond, S. J., Henderson, R. M., Murrell-Lagnado, R. D. & Edwardson, J. M. Atomic force microscopy imaging demonstrates that P2X2 receptors are trimers but that P2X6 receptor subunits do not oligomerize. *J. Biol. Chem.* 280, 10759–10765 (2005).
57. Baqi, Y. & Muller, C. E. Antithrombotic P2Y12 receptor antagonists: recent developments in drug discovery. *Drug Discov. Today* 24, 325–333 (2019).
58. Abdulqawi, R. et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 385, 1198–1205 (2015).
59. Meibom, D. et al. Neladenoson bialanate hydrochloride: a prodrug of a partial adenosine A1 receptor agonist for the chronic treatment of heart diseases. *ChemMedChem* 12, 728–737 (2017).
60. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646–674 (2011).
61. Gilbert, S. M. et al. ATP in the tumour microenvironment drives expression of nP2X7, a key mediator of cancer cell survival. *Oncogene* 38, 194–208 (2019).
62. Burnstock, G. & Di Virgilio, F. Purinergic signalling and cancer. *Purinergic Signal.* 9, 491–540 (2013).
63. Lelievre, V., Muller, J. M. & Falcon, J. Adenosine modulates cell proliferation in human colon adenocarcinoma. I. Possible involvement of adenosine A1 receptor subtypes in HT29 cells. *Eur. J. Pharmacol.* 341, 289–297 (1998).
64. Farrell, A. W. et al. P2X7 receptor activation induces cell death and CD23 shedding in human RPMI 8226 multiple myeloma cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1800, 1173–1182 (2010).
65. Vijayan, D., Young, A., Teng, M. W. L. & Smyth, M. J. Targeting immunosuppressive adenosine in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 17, 709–724 (2017).
66. Allard, B., Allard, D., Buisseret, L. & Stagg, J. The adenosine pathway in immuno-oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 17, 611–629 (2020).
67. Pellegatti, P. et al. Increased level of extracellular ATP at tumor sites: in vivo imaging with plasma membrane luciferase. *PLoS ONE* 3, e2599 (2008).
68. Kamata-Sakurai, M. et al. Antibody to CD137 activated by extracellular adenosine triphosphate is tumor selective and broadly effective in vivo without systemic immune activation. *Cancer Discov.* 11, 328 (2020).
69. Abbraccio, M. P., Burnstock, G., Verkhatsky, A. & Zimmermann, H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. *Trends Neurosci.* 32, 19–29 (2009).
70. Sawada, K. et al. Identification of a vesicular nucleotide transporter. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105, 5683–5686 (2008).
71. Bal-Price, A., Moneer, Z. & Brown, G. C. Nitric oxide induces rapid, calcium-dependent release of vesicular glutamate and ATP from cultured rat astrocytes. *Glia* 40, 312–323 (2002).
72. Vessey, K. A., Ho, T., Jobling, A. I., Wang, A. Y. & Fletcher, E. L. Fluorescent labeling and quantification of vesicular ATP release using live cell imaging. *Methods Mol. Biol.* 2041, 209–221 (2020).
73. Xiong, Y. et al. Stretch-induced Ca<sup>2+</sup> independent ATP release in hippocampal astrocytes. *J. Physiol.* 596, 1931–1947 (2018).
74. Pankratov, Y., Lalo, U., Verkhatsky, A. & North, R. A. Vesicular release of ATP at central synapses. *Pflug. Arch.* 452, 589–597 (2006).
75. Potter, P. & White, T. D. Release of adenosine 5'-triphosphate from synaptosomes from different regions of rat brain. *Neuroscience* 5, 1351–1356 (1980).
76. Pankratov, Y., Lalo, U., Verkhatsky, A. & North, R. A. Quantal release of ATP in mouse cortex. *J. Gen. Physiol.* 129, 257–265 (2007).
77. Burnstock, G. Purinergic signalling and neurological diseases: an update. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 16, 257–265 (2017).
78. Cheffer, A. et al. Purinergic system in psychiatric diseases. *Mol. Psychiatry* 23, 94–106 (2018).
79. Glaser, T. et al. ATP and spontaneous calcium oscillations control neural stem cell fate determination in Huntington's disease: a novel approach for cell clock research. *Mol. Psychiatry* 20, 717 (2020).
80. Oliveira-Giacomelli, A. et al. Purinergic receptors in neurological diseases with motor symptoms: targets for therapy. *Front. Pharmacol.* 9, 325 (2018).
81. Kalaria, R. N., Sromek, S., Wilcox, B. J. & Unnerstall, J. R. Hippocampal adenosine A1 receptors are decreased in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 118, 257–260 (1990).
82. Gussago, C. et al. Different adenosine A2A receptor expression in peripheral cells from elderly patients with vascular dementia and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 40, 45–49 (2014).
83. Angulo, E. et al. A1 adenosine receptors accumulate in neurodegenerative structures in Alzheimer disease and mediate both amyloid precursor protein processing and tau phosphorylation and translocation. *Brain Pathol.* 13, 440–451 (2003).
84. Laurent, C. et al. A2A adenosine receptor deletion is protective in a mouse model of Tauopathy. *Mol. Psychiatry* 21, 97–107 (2016).
85. Li, P. et al. Optogenetic activation of intracellular adenosine A2A receptor signaling in the hippocampus is sufficient to trigger CREB phosphorylation and impair memory. *Mol. Psychiatry* 20, 1339–1349 (2015).
86. Hussain, A., Tabrez, E. S., Mavrych, V., Bolgova, O. & Peela, J. R. Caffeine: a potential protective agent against cognitive decline in Alzheimer's disease. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 28, 67–72 (2018).
87. Kolahdouzan, M. & Hamadeh, M. J. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci. Ther.* 23, 272–290 (2017).
88. Chen, X., Ghribi, O. & Geiger, J. D. Caffeine protects against disruptions of the blood-brain barrier in animal models of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J. Alzheimers Dis.* 20, S127–S141 (2010).
89. Thomas, S. C., Alhasawi, A., Appanna, V. P., Auger, C. & Appanna, V. D. Brain metabolism and Alzheimer's disease: the prospect of a metabolite-based therapy. *J. Nutr. Health Aging* 19, 58–63 (2015).
90. Park, H., Suh, B. S. & Lee, K. Relationship between daily coffee intake and suicidal ideation. *J. Affect. Disord.* 256, 468–472 (2019).
91. Grosso, G., Micek, A., Castellano, S., Pajak, A. & Galvano, F. Coffee, tea, caffeine and risk of depression: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Mol. Nutr. Food Res.* 60, 223–234 (2016).
92. Padilla, K. M. et al. Behavioral changes induced through adenosine A2A receptor ligands in a rat depression model induced by olfactory bulbectomy. *Brain Behav.* 8, e00952 (2018).

93. Coelho, J. E. et al. Overexpression of adenosine A2A receptors in rats: effects on depression, locomotion, and anxiety. *Front. Psychiatry* 5, 67 (2014).
94. Serchov, T. et al. Increased signaling via adenosine A1 receptors, sleep deprivation, imipramine, and ketamine inhibit depressive-like behavior via induction of Homer1a. *Neuron* 87, 549–562 (2015).
95. Hines, D. J., Schmitt, L. I., Hines, R. M., Moss, S. J. & Haydon, P. G. Antidepressant effects of sleep deprivation require astrocyte-dependent adenosine mediated signaling. *Transl. Psychiatry* 3, e212 (2013).
96. Szopa, A. et al. Agomelatine and tianeptine antidepressant activity in mice behavioral despair tests is enhanced by DMPX, a selective adenosine A2A receptor antagonist, but not DPCPX, a selective adenosine A1 receptor antagonist. *Pharmacol. Rep.* 71, 676–681 (2019).
97. Iwata, M. et al. Psychological stress activates the inflammasome via release of adenosine triphosphate and stimulation of the purinergic type 2X7 receptor. *Biol. Psychiatry* 80, 12–22 (2016).
98. Bartoli, F., Burnstock, G., Crocamo, C. & Carra, G. Purinergic signaling and related biomarkers in depression. *Brain Sci.* 10, 160 (2020).
99. Bleehen, T. & Keele, C. A. Observations on the algogenic actions of adenosine compounds on the human blister base preparation. *Pain* 3, 367–377 (1977).
100. Sokolova, E., Nistri, A. & Giniatullin, R. The ATP-mediated fast current of rat dorsal root ganglion neurons is a novel effector for GABA (B) receptor activation. *Neurosci. Lett.* 338, 181–184 (2003).
101. He, Y. Q. et al. P2X3 receptor-mediated visceral hyperalgesia and neuronal sensitization following exposure to PTSD-like stress in the dorsal root ganglia of rats. *Neurogastroenterol. Motil.* 29, e12976 (2017).
102. He, J. R., Yu, S. G., Tang, Y. & Illes, P. Purinergic signaling as a basis of acupuncture-induced analgesia. *Purinergic Signal.* 16, 297–304 (2020).
103. Tang, Y., Yin, H. Y., Liu, J., Rubini, P. & Illes, P. P2X receptors and acupuncture analgesia. *Brain Res. Bull.* 151, 144–152 (2019).
104. da Silva Ferreira, N. C., Alves, L. A. & Soares-Bezerra, R. J. Potential therapeutic applications of P2 receptor antagonists: from bench to clinical trials. *Curr. Drug Targets* 20, 919–937 (2019).
105. Ji, R. R., Chamesian, A. & Zhang, Y. Q. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science* 354, 572–577 (2016).
106. Hartlova, A. et al. DNA damage primes the type I interferon system via the cytosolic DNA sensor STING to promote anti-microbial innate immunity. *Immunity* 42, 332–343 (2015).
107. Wang, X. & Chen, D. Purinergic regulation of neutrophil function. *Front. Immunol.* 9, 399 (2018).
108. Deaglio, S. et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J. Exp. Med.* 204, 1257–1265 (2007).
109. Linden, J., Koch-Nolte, F. & Dahl, G. Purine release, metabolism, and signaling in the inflammatory response. *Annu. Rev. Immunol.* 37, 325–347 (2019).
110. Dosch, M., Gerber, J., Jebbawi, F. & Beldi, G. Mechanisms of ATP Release by Inflammatory Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 1222 (2018).
111. Wang, J. & Dahl, G. Pannexin1: a multifunction and multiconductance and/or permeability membrane channel. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 315, C290 — C299 (2018).
112. Sridharan, M. et al. Pannexin 1 is the conduit for low oxygen tension-induced ATP release from human erythrocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 299, H1146 — H1152 (2010).
113. O'Donnell, J. S., Teng, M. W. L. & Smyth, M. J. Cancer immunoeediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 16, 151–167 (2019).
114. Yin, J. et al. Potential mechanisms connecting purine metabolism and cancer therapy. *Front. Immunol.* 9, 1697 (2018).
115. Bianchi, G. et al. ATP/P2X7 axis modulates myeloid-derived suppressor cell functions in neuroblastoma microenvironment. *Cell Death Dis.* 5, e1135 (2014).
116. Bellefeuille, S. D., Molle, C. M. & Gendron, F. P. Reviewing the role of P2Y receptors in specific gastrointestinal cancers. *Purinergic Signal.* 15, 451–463 (2019).
117. Overes, I. M. et al. Expression of P2X5 in lymphoid malignancies results in LRH-1-specific cytotoxic T-cell-mediated lysis. *Br. J. Haematol.* 141, 799–807 (2008).
118. De Marchi, E. et al. The P2X7 receptor modulates immune cells infiltration, ectonucleotidases expression and extracellular ATP levels in the tumor microenvironment. *Oncogene* 38, 3636–3650 (2019).
119. Di Virgilio, F. Purines, purinergic receptors, and cancer. *Cancer Res.* 72, 5441–5447 (2012).
120. Grygorczyk, R., Furuya, K. & Sokabe, M. Imaging and characterization of stretch-induced ATP release from alveolar A549 cells. *J. Physiol.* 591, 1195–1215 (2013).
121. Adinolfi, E. et al. Basal activation of the P2X7 ATP receptor elevates mitochondrial calcium and potential, increases cellular ATP levels, and promotes serum-independent growth. *Mol. Biol. Cell* 16, 3260–3272 (2005).
122. Adinolfi, E. et al. Expression of P2X7 receptor increases in vivo tumor growth. *Cancer Res.* 72, 2957–2969 (2012).
123. Marteau, F. et al. Thrombospondin-1 and indoleamine 2,3-dioxygenase are major targets of extracellular ATP in human dendritic cells. *Blood* 106, 3860–3866 (2005).
124. Agteresch, H. J. et al. Beneficial effects of adenosine triphosphate on nutritional status in advanced lung cancer patients: a randomized clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 20, 371–378 (2002).
125. Torralba, K. D., De Jesus, E. & Rachabattula, S. The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. *Int. J. Rheum. Dis.* 15, 499–506 (2012).
126. Choi, H. K., Atkinson, K., Karlson, E. W., Willett, W. & Curhan, G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N. Engl. J. Med.* 350, 1093–1103 (2004).
127. Zgaga, L. et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS ONE* 7, e38123 (2012).
128. Choi, H. K., Liu, S. & Curhan, G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 52, 283–289 (2005).
129. Tushima, Y. et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J. Biol. Chem.* 288, 27138–27149 (2013).
130. Villegas, R. et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 22, 409–416 (2012).
131. Dalbeth, N. et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 1677–1682 (2010).
132. Choi, H. K., Willett, W. & Curhan, G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 56, 2049–2055 (2007).
133. Kela, U., Vijayvargiya, R. & Trivedi, C. P. Inhibitory effects of methylxanthines on the activity of xanthine oxidase. *Life Sci.* 27, 2109–2119 (1980).
134. Li, X. N. et al. Screening the active compounds of Phellodendri Amurensis cortex for treating prostate cancer by high-throughput chimedomics. *Sci. Rep.* 7, 46234 (2017).

# ПОЛИНЕВРИН

Витаминный комплекс  
для нервной системы



Способствует  
восстановлению и защите  
нервных волокон<sup>1</sup>



КУРС  
21 ДЕНЬ<sup>1</sup>



1 ТАБЛЕТКА  
В ДЕНЬ<sup>1</sup>

1. Информация для потребителя по применению биологически активной добавки к пище Полиневрин®.  
Свидетельство о государственной регистрации: RU.77.99.11.003.R.001732.05.22 от 26.05.2022 г.ТУ 10.89.19-668-12424308-2022

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

# Эффективность и безопасность римегепанта у пациентов, отвечающих на терапию триптанами, и резистентных к триптанам

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

## ВВЕДЕНИЕ

Важными целями купирования приступов мигрени являются стойкое избавление от головной боли и сопутствующих неприятных, мигрень-ассоциированных симптомов, восстановление способности нормально функционировать и снижение потребности в дополнительном обезболивании [1]. Эффективность терапии приступов мигрени определяется достижением (в течение 2 часов после приема препарата) и поддержанием (на протяжении  $\geq 24$  часов) состояния благополучия, характеризующегося отсутствием головной боли или существенным снижением ее интенсивности, отсутствием или минимальными нарушениями, вызванными сопутствующими мигрень-ассоциированными симптомами, и отсутствие значимых нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением препарата [2].

Пациентам рекомендуется начинать лечение приступов мигрени как можно раньше, для достижения наилучшего эффекта и предотвращения перехода эпизодической мигрени в более тяжелую хроническую форму [3, 4]. Однако, отмечается, что слишком частый прием препаратов повышает риски развития лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) [5]. Пациенты должны принимать во внимание рекомендации о раннем начале лечения и личный опыт для принятия оптимального решения о приеме препарата.

Принятие решения в каждой конкретной ситуации включает целый ряд сопутствующих факторов, начиная с вопроса — стоит ли позволить приступу мигрени пройти самостоятельно, что зависит от интенсивности боли, жизненных планов пациента

и других индивидуальных факторов. Если пациент склоняется к лечению приступа, ему предстоит решить, какой именно препарат использовать и когда лучше начать терапию — сразу после появления симптомов или спустя некоторое время.

Приверженность лечению, то есть готовность пациента продолжать терапевтический курс, можно рассматривать через призму поведенческой психологии, которая исследует особенности поведения человека и механизмы принятия решений. В таком контексте приверженность отражает осознанное решение пациента в сторону очевидной пользы от продолжения лечения. Таким образом, это понятие охватывает широкий спектр значимых для пациента результатов терапии, демонстрирует уровень удовлетворенности лечением и его реальную ценность в повседневной жизни, выходя за рамки показателей, фиксируемых исключительно в условиях клинических исследований.

На решение пациента о применении препаратов для купирования приступов мигрени, особенно триптанов, влияют: 1) вероятность и ожидаемая степень эффективности лечения, включая возможность рецидива головной боли после купирования мигрени (основываясь на личном опыте пациента); 2) риск развития побочных эффектов у триптанов (например, головокружение, дискомфорт в области груди / шеи, усталость, «туман в голове»), которые часто мешают быстрому возвращению к нормальному функционированию даже при частичном облегчении симптомов; 3) риск развития ЛИГБ (пациентам рекомендуют использовать триптаны 2 дня в неделю и не более 8 дней в месяц) [6].

Все эти аспекты влияют на удовлетворенность лечением, что отражается на его продолжительности в долгосрочной перспективе [7]. Например, по данным исследований, как минимум 30 % новых пользователей триптанов сталкиваются с субоптимальным ответом из-за недостаточной или непостоянной эффективности и/или плохой переносимости, и в результате либо прекращают прием триптанов, либо продолжают использовать дополнительные анальгетические препараты [8]. Назначение триптанов дополнительно осложняется тем, что они противопоказаны при сердечно-сосудистых заболеваниях, и не менее 30 % отказываются от триптанов из-за побочных эффектов или противопоказаний. Кроме этого, триптаны обладают повышенным риском развития ЛИГБ [8]. Пациенты с мигренью, которые не отвечают на триптаны, имеют противопоказания к ним или плохо их переносят, могут получить эффект от применения препаратов с другим, новым механизмом действия для купирования приступа.

Пероральные антагонисты рецепторов кальцитонин-гена-связанного пептида (CGRP), или гепанты — это новый класс препаратов с иным профилем эффективности и переносимости по сравнению с триптанами [9]. Например, нет данных, указывающих на повышение риска развития ЛИГБ даже при частом применении гепантов; напротив, частое применение гепантов, римегепанта, было связано с уменьшением количества дней с мигренью в месяц [10, 11]. Даже у пациентов с ЛИГБ отмечено, что частое применение антагонистов рецепторов CGRP — гепантов, ассоциируется со снижением числа дней головной боли [12–14].

В апреле 2025 г. на территории РФ и в Казахстане зарегистрирован препарат Нуртек® (римегепант) — это пероральный препарат второго поколения из группы гепантов, одобренный как для купирования приступов мигрени с аурой или без ауры у пациентов старше 18 лет, так и для профилактического лечения эпизодической мигрени [15]. Римегепант — единственный представитель группы гепантов, зарегистрированный как для купирования приступов, так и для профилактики мигрени, выпускается в виде быстрорастворимой в полости рта таблетки (ODT), специально разработанной для повышения удобства применения и быстрого развития терапевтического эффекта [15]. Клинические исследования применения римегепанта у пациентов для купирования приступов мигрени демонстрируют, что римегепант обеспечивает быстрое и продолжительное избавление от головной боли при низкой частоте развития НЯ [16–18], в том числе, и у пациентов с неэффективностью триптанов в анамнезе [19].

Более того, данные из реальной клинической практики убедительно свидетельствуют о том, что переход с одного триптана на другой не связан с лучшей эффективностью в отношении избавления от головной боли [20, 21], а также с улучшением исходов лечения и продолжения терапии [22, 23].

На сегодняшний день не проводилось прямых сравнительных исследований гепантов с триптанами и другими препаратами для лечения мигрени, так же, как и отсутствуют данные о приверженности пациентов к тому или другому виду терапии.

В настоящем обзоре представлены результаты ретроспективного анализа крупной базы страховых случаев в США по сравнительной эффективности терапии римегепантом и пероральными триптанами, где в качестве основного показателя использовалась приверженность терапии — отражение индивидуальной оценки риска и пользы пациентом при принятии решений о лечении [24]. Также представлены результаты дополнительного, *post-hoc* анализа многоцентрового долгосрочного открытого исследования изучения безопасности и эффективности римегепанта 75 мг в зависимости от прошлого и текущего опыта применения триптанов [25].

## **РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ, В РАМКАХ ИХ НАБЛЮДЕНИЯ ПО КОММЕРЧЕСКИМ И ФЕДЕРАЛЬНЫМ ПРОГРАММАМ В США [24]**

### **Популяция пациентов, дизайн исследования и конечные точки**

В исследование были включены взрослые пациенты ( $\geq 18$  лет) с мигренью с аурой и без ауры, которые впервые начали прием римегепанта или пероральных триптанов.

Период исследования охватывал время с 1 марта 2019 г. по 30 июня 2023 г., в течение которого пациенты впервые получили назначение римегепанта (количество — восемь таблеток в месяц) или пероральных триптанов. Порог 8 таблеток в месяц для римегепанта был выбран для того, чтобы снизить вероятность включения его профилактических назначений (эквивалент  $\geq 15$  таблеток). Период наблюдения длился 12 месяцев. Из исследования исключались пациенты, которым были назначены другие гепанты. Допускалось, что пациенты в группе римегепанта могли иметь опыт приема триптанов.

Основной конечной точкой данного исследования была приверженность к вновь назначенному римегепанту по сравнению с пероральными триптанами. Показатель приверженности оценивался по наличию, по меньшей мере, одного повторного

рецепта на тот же препарат и тот же путь введения, что и исходное лечение, в течение 12 месяцев наблюдения. Так как римегепант и триптаны применялись по необходимости для купирования приступов мигрени, то в качестве подходящей системы оценки были приняты критерии приверженности, основанные на количестве повторных рецептов за определенный период времени.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После применения критериев включения 13 599 пациентов было включено в группу терапии римегепантом и 38 127 пациентов — в группу применения триптанов. Наиболее часто назначаемыми триптанами стали суматриптан (66,8 %), ризатриптан (26,3 %) и элетриптан (3,0 %).

Пациенты в группе римегепанта, по сравнению с группой триптанов, были старше (средний возраст 43,2 против 39,5 лет) и среди них было больше женщин (87,8 % против 82,0 %). В группе римегепанта было больше пациентов, имевших по крайней мере одно противопоказание к применению триптанов или два и более сердечно-сосудистых фактора риска (49,7 % против 36,9 %), а также другие сопутствующие заболевания, такие как депрессия (23,9 % против 18,0 %).

В соответствии с требованиями к предварительной авторизации, пациенты в группе римегепанта ранее получали такие препараты, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (34,2 % против в группе триптанов 24,8 %) и опиоиды (30,1 % в сравнении с группой триптанов 20,9 %). Кроме того, 53,5 % пациентов в группе римегепанта имели опыт применения триптанов ранее.

Основной анализ показал, что значительно больше пациентов были классифицированы как сохраняющие приверженность к лечению в группе римегепанта (77,8 %) по сравнению с группой триптанов (53,5 %; OR: 2,72; 95 % ДИ: 2,56–2,90;  $p < 0,001$ ).

Приверженность терапии римегепантом (75,1 %) была значительно выше, чем для ризатриптана (55,1 %; OR: 2,49; 95 % ДИ: 2,33–2,67;  $p < 0,001$ ). Аналогичные результаты были получены для римегепанта (75,6 %) по сравнению с суматриптаном (51,3 %; OR: 2,92; 95 % ДИ: 2,73–3,12;  $p < 0,001$ ).

Пациенты в группе терапии римегепантом демонстрировали большую приверженность к терапии по сравнению с пероральными триптанами, как при наблюдении в течение 6 и 12 месяцев (OR: 2,72; 95 % ДИ: 2,59–2,87;  $p < 0,001$ ), так и в течение 18 месяцев терапии (OR: 2,75; 95 % ДИ: 2,53–2,98;  $p < 0,001$ ).

Основной вывод данного исследования заключается в том, что пациенты, начинающие лечение римегепантом, демонстрируют значительно более

высокую приверженность к терапии по сравнению с теми, кто использует пероральные триптаны. Подгрупповой анализ дополнительно подтвердил этот результат: у римегепанта выявлена достоверно большая приверженность, чем у часто назначаемых триптанов, таких как ризатриптан и суматриптан. Анализы чувствительности подтвердили устойчивость полученных результатов при более коротких и более длительных периодах наблюдения, а также при необходимости более частых повторных назначений. Это указывает на то, что даже при использовании различных критериев оценки приверженности римегепант сохранял значительное преимущество перед пероральными триптанами.

Учитывая доказательства эффективности и хорошей переносимости римегепанта для лечения мигрени, авторы предполагают, что более высокая доля приверженных пациентов в группе римегепанта может отражать клинически значимое различие в удовлетворенности лечением по сравнению с группой триптанов, что, в свою очередь, приводит к большей вероятности продолжения терапии римегепантом.

Результаты данного исследования позволяют восполнить важный пробел в научных разработках, демонстрируя сравнительные клинические характеристики по показателям приверженности между римегепантом и пероральными триптанами. Представленная информация о вариантах терапии с более высокой приверженностью и, в целом, более эффективным контроле мигрени, является ценной с практической точки зрения для клиницистов и лиц, принимающих решение в здравоохранении.

Не менее интересны и актуальны данные дополнительного *post-hoc* анализа многоцентрового долгосрочного открытого исследования изучения безопасности и эффективности римегепанта 75 мг для купирования приступов мигрени в зависимости от прошлого и текущего опыта применения триптанов [25].

### Популяция пациентов, дизайн исследования и конечные точки

В дополнительный, *post-hoc* анализ проспективного, многоцентрового открытого долгосрочного исследования изучения безопасности и эффективности римегепанта 75 мг для купирования приступа мигрени были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, с историей мигрени (с аурой или без) не менее одного года, началом мигрени до 50 лет, наличием от 2-х до 14-ти приступов мигрени средней или тяжелой интенсивности боли в месяц за последние три месяца до скрининга, а также средней продолжительностью необработанных

приступов от 4 до 72 часов. Пациенты с противопоказаниями к применению триптанов также могли быть включены при соблюдении всех остальных критериев исследования.

Основные показатели безопасности и переносимости включали частоту НЯ, возникающих у  $\geq 5\%$  пациентов, получавших лечение, а также частоту серьезных НЯ и НЯ, приведших к прекращению приема исследуемого препарата.

Из 1800 участников, включенных в исследование, у 1008 (56,0 %) не было данных о прекращении применения триптанов в анамнезе (пациенты, использующие триптаны — 373; пациенты без опыта применения триптанов — 635). Среди участников, у которых имелось прекращение применения триптанов в прошлом ( $n = 792$ ), большинство ( $n = 546$ ) прекратили использование только одного триптана, тогда как 246 участников прекратили применение 2-х и более триптанов. Самыми частыми причинами отказа от триптанов были: недостаточная эффективность препарата от приступа к приступу; замедленное избавление от головной боли; недостаточное купирование сопутствующих симптомов; а также побочные эффекты, связанные с лечением.

Исходные демографические характеристики были сопоставимы между группами пациентов. Пациенты с отказом от  $\geq 2$  триптанов были старше (средний возраст [SD], 46,4 [12,1] лет) по сравнению с теми, кто ранее не применял триптаны (39,8 [12,1] лет). Медианное значение (диапазон) времени с момента дебюта мигрени было, как правило, короче у ранее не применявших триптаны (16,0 [0–58] лет) по сравнению с использующими триптаны (22,0 [1–58] лет), а также у пациентов с неэффективностью триптанов (отказ от одного триптана = 22,8 [2–76] лет; отказ от  $\geq 1$  триптана = 23,7 [2–76] лет; отказ от  $\geq 2$  триптанов = 26,1 [2–62] лет).

Количество приступов мигрени умеренной и выраженной интенсивности в месяц, независимо от истории применения триптанов, составило 6,5 — 7,3 приступа в месяц. У ранее не применявших триптаны пациентов средняя продолжительность приступов мигрени была короче (среднее [SD], 28,1 [20,6] часов), чем у использующих триптаны (35,9 [21,7] часов) и у тех, кто столкнулся с неудачей триптанов (36,9–37,8 часов).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В целом, доля пациентов, у которых были отмечены какие-либо НЯ, была номинально выше среди пациентов с неудачей терапии двумя и более триптанами ( $n = 163$ ; 66,3 %), по сравнению с ранее не принимавшими триптаны ( $n = 366$ ; 57,6 %) и использующими триптаны ( $n = 220$ ; 59,0 %). Количество

пациентов, у которых наблюдались какие-либо НЯ, составило 339 (62,1 %) и 502 (63,4 %) для пациентов с неудачей терапии одним и одним и более триптанами соответственно. Аналогичная тенденция была отмечена для связанных с лечением римегепантом НЯ. Доля пациентов с НЯ, считающимися связанными с римегепантом по мнению исследователей, была номинально ниже у пациентов, не принимавших ранее триптаны (17,7 %), чем среди тех, кто прекратил их использование (23,2 %).

Самым частым связанным с лечением НЯ, возникшим у  $\geq 5\%$  участников, была инфекция верхних дыхательных путей, частота которой была в целом сопоставимой во всех группах (0–12,2 %) и подгруппах различных по опыту применения триптанов (7,7–9,5 %). Связанные с лечением НЯ, которые возникали у  $\geq 5\%$  участников только в группах с историей отмены триптанов, включали боль в шее, боль в спине, диарею, бронхит и грипп. Доля участников, у которых возникло серьезное НЯ, была низкой как в целом по когортам (0–4,9 %), так и в подгруппах по опыту применения триптанов (1,7–3,7 %).

### Результаты удовлетворенности пациентов терапией

Клинически значимые изменения в общем балле по шкале Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS), а также показателей абсентеизма и презентеизма были отмечены во всех подгруппах по опыту применения триптанов на 12-й неделе, и сохранялись вплоть до 52-й недели.

На 12-й неделе среднее (SD) изменение общего балла по сравнению с исходным уровнем было наименее выражено у пациентов, ранее не применявших триптаны, и составляло  $-11,1$  [28,7], по сравнению с пациентами, использовавшими триптаны ( $-15,2$  [31,0]) и пациентами с неудачей терапии триптанами ( $-12,0$  до  $-12,5$  [28,8 до 29,6]). На 52-й неделе среднее (SD) изменение общего балла по сравнению с исходным уровнем было наиболее выражено у пациентов, ранее не применявших триптаны, и составляло  $-16,8$  [27,0] по сравнению с пациентами, использовавшими триптаны ( $-13,4$  [31,9]), и пациентами с неудачей терапии триптанами ( $-13,2$  до  $-14,2$  [29,8 до 31,3]).

Числовое улучшение по сравнению с исходным уровнем наблюдалось по всем трём доменам анкеты Migraine-Specific Quality of Life (MSQoL) на 12-й и 52-й неделях во всех группах пациентов по опыту применения триптанов.

Во всех группах пациентов по опыту применения триптанов большинство участников на 52-й неделе заявили о предпочтении римегепанта по сравнению с их предыдущим препаратом для купирования приступов мигрени.

На 12-й неделе доля пациентов, предпочитавших римегепант, была наибольшей среди ранее не применявших триптаны (81,9 %; 77 из 94), тогда как по мере увеличения количества ранее отменённых триптанов доля предпочитавших римегепант была несколько ниже (63,4 % при одной неудаче и 50,0 % при двух и более неудачах триптанов соответственно). В целом на 52-й неделе доля участников, предпочитавших римегепант, была сопоставима во всех подгруппах по опыту применения триптанов.

Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении удовлетворённости пациентов. В целом, на 12-й неделе доля полностью или очень удовлетворённых римегепантом была наибольшей среди ранее не применявших триптаны (71,3 %), а по мере увеличения числа неудачных попыток терапии триптанами эта доля снижалась (54,9 % при одной неудаче и 40,5 % при двух и более неудачах соответственно). Однако к 52-й неделе доля полностью или очень удовлетворённых терапией римегепантом пациентов была сопоставимой между всеми подгруппами.

На фоне приема римегепанта большинство пациентов оценили своё общее состояние как улучшившееся как на 12-й, так и на 52-й неделе по сравнению с исходным визитом согласно шкале Clinical Global Impression of change (CGI-c). Улучшение по шкале CGI-c было стабильным независимо от подгруппы по опыту применения триптанов. На 52-й неделе доля пациентов, оценённых как улучшившееся состояние, составила 90,3 %, 92,1 %, 89,9 %, 90,3 % и 91,2 % для подгрупп, использующих триптаны, не применявших триптаны, с неудачей терапии одним триптаном, с неудачей терапии одним и более триптанами, а также с неудачей терапии двумя и более триптанами соответственно.

По результатам данного post-hoc анализа многоцентрового долгосрочного открытого исследования изучения безопасности и эффективности римегепанта 75 мг для купирования приступов мигрени в зависимости от прошлого и текущего опыта применения триптанов, номинально более высокая частота НЯ, связанных с лечением, была отмечена у пациентов с двумя и более неудачами терапии триптаном по сравнению с пациентами, не принимавшими триптаны ранее.

В данном анализе пациенты с неудачей терапии триптанами, в целом, имели сопоставимые исходные демографические и клинические характеристики с теми, кто ранее не использовал триптаны или продолжил применять их. Пациенты с двумя и более неудачами терапии триптанами, как правило, были старше и имели более длительный период с момента начала мигрени по сравнению с триптан-наивными пациентами. В настоящем анализе участники

испытывали сопоставимое количество умеренных и тяжёлых приступов мигрени в месяц вне зависимости от предыдущего опыта применения триптанов. Однако участники с историей отмены триптанов испытывали более продолжительные приступы по сравнению с триптан-наивными и использующими триптаны пациентами, что свидетельствует о необходимости оптимизации терапии приступов мигрени у этой категории пациентов.

По мнению авторов данного post-hoc анализа длительное применение римегепанта 75 мг (в режиме по требованию до 52 нед. или через день+ по требованию до 12 нед.) показало хорошую переносимость и безопасность во всех группах пациентов — триптан-наивных, текущих пользователей триптанов и пациентов с 1 или  $\geq 2$  отказами от триптанов. Отмечены снижение мигренозной инвалидизации, улучшение качества жизни и рост оценок CGI-c. Во всех подгруппах римегепант ассоциировался с высокой удовлетворённостью и предпочтением препарата по сравнению с предыдущей неотложной терапией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мигрень — первичная форма головной боли, которая проявляется приступами интенсивной односторонней боли в сочетании с неврологическими и вегетативными симптомами. Понимание приверженности к терапии крайне важно, поскольку оно отражает решение пациента относительно совокупной пользы продолжения использования определённого препарата в долгосрочной перспективе. На это решение влияют различные факторы, включая ожидаемую эффективность и клиническую пользу, переносимость и риск развития ЛИГБ. Хотя триптаны обычно эффективно уменьшают болевые симптомы при мигрени [26], у многих пациентов может наблюдаться недостаточный ответ или проблемы с переносимостью, что влияет на их опыт применения препарата. Например, пациент с проблемами переносимости может отказаться от приёма триптана, если приступ мигрени начинается в рабочее время, предпочитая дождаться вечера для лечения. Такое решение, как отложить лечение, может привести к худшим клиническим результатам, снижению удовлетворённости и возможному отказу от терапии, что проявляется в сниженной устойчивости к лечению [27].

Для оптимальной терапии приступа мигрени препараты должны обеспечивать быстрое и достаточное купирование симптомов, не вызывая проблем с переносимостью и ограничений по частоте и количеству приёма. Такие характеристики упрощают решение пациента о применении препарата по требованию, в момент приступа, способствуют более

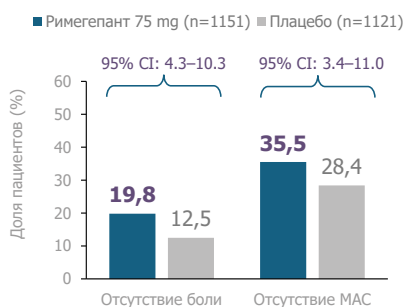
**Рис. Нуртек® эффективен у пациентов с неэффективностью триптанов в анамнезе [19].**

1800 пациентов, получавших римегепант: 792 (44,0 %) имели историю неудачного применения  $\geq 1$  триптана

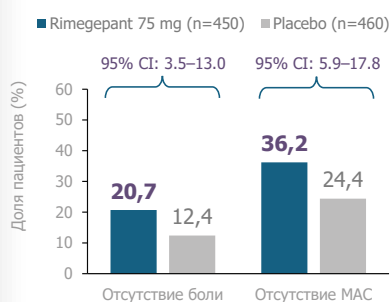
**Суматриптан и ризатриптан** были наиболее часто неэффективными триптанами

\* Критерии оценки неэффективности триптанов  $\Rightarrow$  3 последовательно не купируемые атаки мигрени

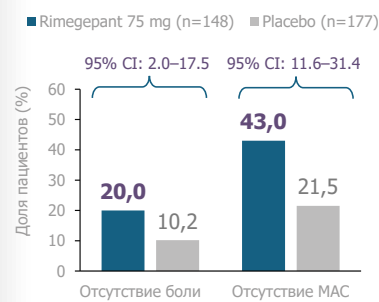
#### Нет случаев потери эффекта триптанов



#### Неэффективность 1-го триптана\*



#### Неэффективность 2-х триптанов



Римегепант **ОДИНАКОВО ЭФФЕКТИВЕН** как у пациентов, имеющих эффект на фоне терапии триптанами, так и у пациентов с неэффективностью их терапии

высокой удовлетворённости, большей приверженности к терапии и лучшему долгосрочному контролю мигрени. Таким характеристикам, согласно полученным данным, соответствует римегепант.

В ретроспективном когортном исследовании пациентов с мигренью, в рамках наблюдения по коммерческим и федеральным программам в США [24], пациенты, начинавшие лечение римегепантом, с большей вероятностью сохраняли приверженность к терапии по сравнению с теми, кто начал принимать пероральные триптаны для купирования приступов мигрени. Этот вывод сохранялся и для пациентов при сравнении с отдельными препаратами (ризатриптаном и суматриптаном). Более высокая приверженность к римегепанту может служить маркером выбора пациентов в пользу продолжения терапии, за счёт его быстрого и эффективного действия, стабильного эффекта при разных приступах и хорошей переносимости без негативных последствий на фоне частого применения. Таким образом, полученные данные подчёркивают потенциальные преимущества римегепанта как предпочтительного варианта для купирования приступов мигрени с точки зрения приверженности пациентов, их удовлетворённости терапией и безопасности лечения (рис.).

Длительное применение римегепанта в дозе 75 мг для купирования приступов мигрени по требованию оказалось безопасным и хорошо переносимым у пациентов, ранее не принимавших триптаны, использовавших триптаны, а также у тех, кто ранее

прекращал приём триптанов один или несколько раз [25]. Улучшения по показателям качества жизни и шкалы общей клинической оценки состояния CGI-с, наряду с высоким уровнем удовлетворённости терапией и предпочтением римегепанта, были отмечены у пациентов с любым опытом применения триптанов в анамнезе.

Пациенты, начинающие терапию римегепантом для купирования приступов мигрени, с большей вероятностью сохраняют приверженность к терапии по сравнению с теми, кто начинает принимать пероральные триптаны [24]. Римегепант является предпочтительным вариантом терапии для широкого круга пациентов: с недостаточным ответом на триптаны, непереносимостью, противопоказаниями к их применению, не имевших ранее опыт применения триптанов, а также у триптан-наивных пациентов [25].



#### Литература

1. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021;61 (7):1021–39.
2. Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain*. 2022;23 (1):133
3. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology* 2015; 84: 688–695.
4. SuM and Yu S. Chronic migraine: a process of dysmodulation and sensitization. *Mol Pain* 2018; 14: 1744806918767697.
5. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain* 2016; 17: 107.

6. International Headache Society Global Practice Recommendations for the acute Pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 2024, Vol. 44 (8) 1–45.
7. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, et al. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 39–48.
8. Marcus SC, Shewale AR, Silberstein SD, et al. Comparison of healthcare resource utilization and costs among patients with migraine with potentially adequate and insufficient triptan response. *Cephalalgia* 2020; 40: 639–649.
9. Pfizer Inc. NURTEC ODT prescribing information. New York, NY: Pfizer Inc, 2025.
10. Oliveira R, Gil-Gouveia R and Puleda F. CGRP-targeted medication in chronic migraine — systematic review. *J Headache Pain* 2024; 25: 51.
11. L'Italien GJ, Harris L, Mohajer A, et al. Reduction in period prevalence of medication overuse headache following initiation of nurtec ODT treatment — a real world administrative claims study (P12–2.003). *Neurology* 2022; 98: 3698.
12. Krymchantowski A, Jevoux C, Krymchantowski AG, et al. Medication overuse headache, chronic migraine and monoclonal antibodies anti-CGRP: a real-world study. *Clin Neuropharmacol* 2023; 46: 181–185.
13. Scheffler A, Basten J, Menzel L, et al. Persistent effectiveness of CGRP antibody therapy in migraine and comorbid medication overuse or medication overuse headache — a retrospective real-world analysis. *J Headache Pain* 2024; 25: 109.
14. Tepper SJ, Dodick DW, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and safety of erenumab for nonopioid medication overuse headache in chronic migraine: a phase 4, randomized, placebo-controlled trial. *JAMA Neurol* 2024; 81: 1140–1149.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Нуртек, 29 апреля 2025 г.
16. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 737–745.
17. Lipton RB, Coric V, Stock EG, et al. Rimegepant 75 MG, an oral calcitonin gene-related peptide antagonist, for the acute treatment of migraine: two phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Cephalalgia* 2018; 38: 143–144.
18. Croop R, Berman G, Kudrow D, et al. A multicenter, open-label long-term safety study of rimegepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2024; 44: 3331024241232944.
19. Lipton RB, Blumenfeld A, Jensen CM, et al. Efficacy of Rimegepant for the acute treatment of migraine based on triptan treatment experience: pooled results from three phase 3 randomized clinical trials. *Cephalalgia* 2023; 43: 3331024221141686.
20. Deighton AM, Harris LA, Johnston K, et al. The burden of medication overuse headache and patterns of switching and discontinuation among triptan users: a systematic literature review. *BMC Neurol* 2021; 21: 425.
21. Lipton R, Parikh K, Gao X, et al. Patient-reported outcomes in acute migraine management: a prospective, real-world, longitudinal study (UNIVERSE II) comparing migraine patients who switch from a prior triptan to another triptan or ubrogepant. *Headache* 2024; 64.
22. Messali AJ, Yang M, Gillard P, et al. Treatment persistence and switching in triptan users: a systematic literature review. *Headache* 2014; 54: 1120–1130.
23. Lipton RB, Gendolla A, Abraham L, et al. Relative frequency, characteristics, and disease burden of patients with migraine unsuitable for triptan treatment: a systematic literature review. *Headache* 2025; 65: 164–179.
24. Stewart J, et al. A comparison of the persistence of acute treatment with rimegepant versus oral triptans in patients with migraine: A retrospective analysis of US claims data. *Cephalalgia* 2025, Vol. 45 (7) 1–10.
25. Jessica Ailani et al. Rimegepant safety and patient-reported outcomes among triptan-naïve, triptan-using, and triptan-failure participants: Subgroup analysis of an open-label, multicenter study. *Cephalalgia* 2025, Vol. 45 (7) 1–19.
26. Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang ZA, et al. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *Br Med J* 2024; 386: e080107.
27. Lanteri-Minet M, Mick G and Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. *Cephalalgia* 2012; 32: 226–235.

# Обновление данных об анксиолитических и нейропротекторных свойствах этифоксина

*Реферативный перевод*

**Источник:** Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 Jul 3; 15:1781–1795

**Philippe Nuss, Florian Ferreri, Michel Bourin**

Тревога, эмоциональное переживание, состояние возбуждения и ожидание опасности — это составляющие человеческого опыта на протяжении веков. Современное медицинское сообщество предлагает целый ряд концепций и классификаций тревоги, основанных на ее клинических проявлениях и патофизиологических механизмах развития. Целью данного обзора был анализ анксиолитических свойств этифоксина в рамках традиционной концептуальной модели тревожных расстройств и с учетом перспектив, открывшихся в результате недавних исследований.

Традиционная концепция патофизиологии тревожности фокусируется на структурной и функциональной дисфункции мозга. Тревога рассматривается как результат нарушения координации мозговой активности, которая регулируется нейротрансмиттерами. В формировании чувства тревоги вовлечен ряд лимбических структур, в частности, миндалевидное тело, которое тесно связано с префронтальной корой и играет решающую роль в регуляции негативных эмоций. В модуляции поведения, связанного с тревожностью, функционально важны различные нейротрансмиттеры. К ним относятся медиаторы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [1], моноаминергические и ГАМК-ергические нейротрансмиссионные системы, нейропептиды (холецистокинин) и липидные нейромодуляторы [2, 3]. В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что состояния тревоги могут также модулироваться воздействием на мозг соматических физиологических процессов, таких как воспаление, иммунный ответ, окислительный стресс и влияние микробиоты кишечника [4]. На-

пример, дисфункциональные взаимодействия, связанные с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой и микробиотой кишечника, описаны как факторы, способствующие развитию тревоги [5]. Есть данные, что препараты, ослабляющие клинические проявления тревоги (антидепрессанты, некоторые бензодиазепины и небензодиазепины), уменьшают выраженность системного воспаления и окислительного стресса, указывая на ранее неизвестный и поэтому недооцененный аспект действия анксиолитиков [6].

Таким образом, современное понимание механизмов развития и алгоритмов лечения тревожных расстройств нуждаются в обновлении и официальном принятии целостного подхода к решению этой проблемы. В частности, необходимо пересмотреть понимание механизмов действия анксиолитиков, так как появились новые данные, которые свидетельствуют о том, что препараты этой группы действуют не только в рамках центральной нервной системы (ЦНС), но и вне ее структур. Этифоксин, не относящийся к бензодиазепинам анксиолитик, действует как положительный аллостерический модулятор ГАМК-ергической передачи, не является исключением. Недавние исследования показали, что этифоксин может проявлять значительную противовоспалительную активность в ЦНС [7], оказывает влияние на иммунную [8] и эндокринную системы, связывается с транслокаторным белком наружной мембраны митохондрий (TSPO) [9] и участвует в синтезе нейротрофического фактора [11]. Эти данные о многоуровневых механизмах действия этифоксина вносят вклад в молекулярное обоснование его анксиолитической активности.

## РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМИССИИ ГАМК-А В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ТРЕВОЖНОСТИ

Исследования на животных продемонстрировали, что длительное нарушение регуляции в коре головного мозга и подкорковых областях (миндалевидное тело, гиппокамп, таламус, префронтальная и поясная кора), способствует проявлению симптомов тревоги [12]. В частности, было показано, что снижение тормозящей ГАМК-ергической передачи в ЦНС имеет решающее значение для проявления тревоги [13]. В связи с этим структура и функция ГАМК-рецептора А (ГАМК-А) были внимательно изучены. Рецептор ГАМК-А представляет собой лиганд-управляемый хлорид-селективный ионный канал. Это гетероолигомерный белок, состоящий из пяти субъединиц, которые пронизывают нейрональную мембрану. Большинство рецепторов ГАМК-А включают две  $\alpha$ -субъединицы, две  $\beta$ -субъединицы и одну  $\gamma$ -субъединицу [14]. Субъединицы  $\alpha$  и  $\beta$  обеспечивают связывание ГАМК, а  $\gamma$ -субъединица отвечает за чувствительность к бензодиазепинам (БЗД), так как эти препараты действуют в локусе между  $\alpha$ - и  $\gamma$ -субъединицами, повышая вероятность открытия канала в ответ на действие ГАМК [15]. Открытие этого канала [16] молекулами ГАМК обеспечивает приток отрицательно заряженных ионов хлора, что временно снижает способность нейрональной мембраны проводить потенциалы действия и приводит к фазовому торможению нейрона. Анксиолитическое действие препаратов, связывающихся с рецепторами ГАМК-А, объясняется облегчением открытия хлоридных каналов, усиливающим нейрональное торможение в ответ на действие ГАМК.

За последние 50 лет были разработаны многочисленные лиганды ГАМК-рецепторов в качестве терапевтических средств, включая анксиолитики, снотворные, миорелаксанты и противозипелитические препараты. Этифоксин (6-хлор-2-этиламино-4-метил-4-фенил-4Н-3,1-бензоксазин) — один из анксиолитических препаратов, не являющийся БЗД, относится к классу бензоксазинов [17–19]. Сродство этифоксина к хлоридному каналу, связанному с ГАМК-рецептором, находится в микромолярном диапазоне, тогда как сродство БЗД к этому же каналу — в наномолярном диапазоне [20]. Этифоксин имеет двойной механизм действия на ГАМК-ергическую передачу, как посредством прямого воздействия на ГАМК-рецептор, так и косвенного влияния через синтез нейростероидов, что позволяет осуществлять аллостерическую модуляцию ГАМК-рецептора [21, 27].

## ДЕЙСТВИЕ ЭТИФОКСИНА НА ГАМК-РЕЦЕПТОРЫ

Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что этифоксин может ингибировать связывание специфического лиганда ГАМК-А рецептора (TBPS) в коре головного мозга грызунов, что свидетельствует о наличии локусов взаимодействия с этифоксином на рецепторе ГАМК-А. Исследования *in vivo*, подтверждающие функциональные последствия связывания этифоксина с ГАМК-рецептором, были получены в экспериментах на мышах. Обнаружено, что этифоксин блокирует клонические судороги, вызываемые TBPS, демонстрируя противосудорожный эффект, опосредованный рецептором ГАМК-А [20].

Более подробная информация о характере взаимодействия этифоксина с рецептором ГАМК-А была получена в исследованиях с радиолигандами, в которых оценивалась конкуренция этифоксина за сайты связывания агониста ГАМК [3Н] -мусцимола и [3Н]-флунизтазепам с рецептором ГАМК-А. Эксперименты *in vitro* на препаратах мембран мозга крыс [22] показали, что связывание этих лигандов не блокируется этифоксином, что еще раз подтверждает тот факт, что локус взаимодействия этифоксина отличен от ГАМК и БЗД. Напротив, связывание этих двух радиоактивно меченных лигандов усиливается в присутствии этифоксина, демонстрируя положительную аллостерическую модуляцию. Наблюдение *in vivo*, согласно которому анксиолитическое действие этифоксина не ингибируется флумазенилом, специфическим антагонистом участка связывания БЗД на рецепторе ГАМК-А [23], также согласуется с представлением о том, что этифоксин и БЗД связываются с разными участками. Этот факт объясняет отсутствие седации и негативного влияния на память при приеме этифоксина по сравнению с БЗД (рис. 1).

Исследования рекомбинантных ГАМК-А рецепторов показали, что стимулированная этифоксином ГАМК-ергическая передача сохраняется в отсутствие  $\alpha$ - или  $\gamma$ -субъединиц, что позволяет предположить, что именно  $\beta$ -субъединица ГАМК-А рецептора критически важна для связывания этифоксина. Различные субъединицы гетероолигомера ГАМК-А рецептора различаются друг от друга по составу аминокислотных последовательностей, каждое семейство состоит из ограниченного числа вариантов. В ЦНС присутствует несколько подтипов ГАМК-А рецептора, и эти подтипы демонстрируют специфические анатомические и субклеточные паттерны экспрессии, а также функционально различные свойства. Сродство ГАМК-А рецепторов к ГАМК и этифоксину зависит от состава субъединиц и, более конкретно, от димеров  $\alpha$ - $\beta$ -субъединиц, образующих сайты связывания агонистов для ГАМК. В этом контексте этифоксин

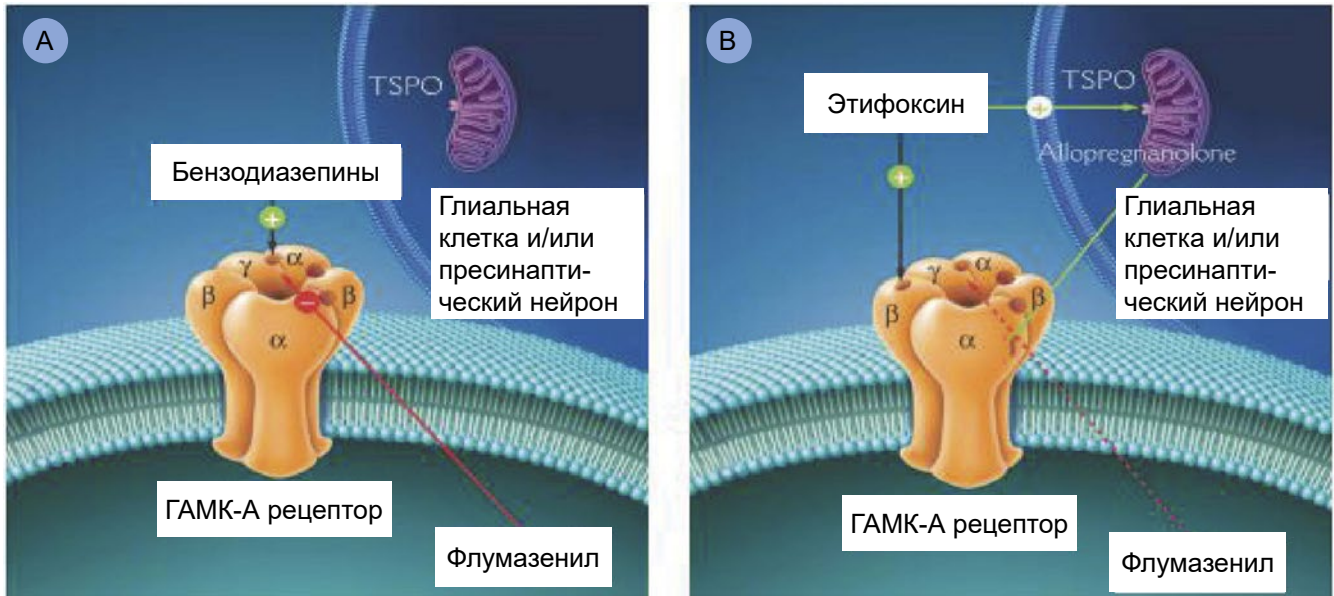


Рис. 1. Сравнение механизма действия этифоксина и бензодиазепинов на ГАМК-рецепторы\*

\* (А) Бензодиазепины связываются главным образом между  $\alpha$ - и  $\gamma$ - субъединицами ГАМК-рецептора. Природа  $\alpha$ -субъединицы влияет на фармакологические свойства агентов, связывающихся с ней (седация, миорелаксация, амнезия и т. д.). Флумазенил специфически ингибирует связывание бензодиазепинов с ГАМК-рецепторами.

(В) Этифоксин действует на ГАМК-рецепторы, как связываясь напрямую с  $\beta$ -/ $\beta$ -3- субъединицами, так и косвенно стимулируя выработку нейростероидов (аллопрегнанола). Флумазенил не влияет на связывание этифоксина с ГАМК-рецепторами. TSPO — транслокаторный белок 18 кДа.

обладает более высоким сродством к рецепторам, содержащим субъединицы  $\beta^2$  или  $\beta^3$ , чем к рецепторам, содержащим субъединицы  $\beta^1$  [24]. Таким образом, эффекты этифоксина определяются наличием субъединиц  $\beta$ , что отличает этот анксиолитик от других положительных аллостерических модуляторов ГАМК-рецепторов, таких как БЗД, активность которых зависит от природы субъединиц  $\alpha$  и  $\gamma$  [25].

Некоторые нейростероиды, вырабатываемые в митохондриях, взаимодействуют с рецептором ГАМК-А. Прегненолон, синтезируемый в митохондриях из холестерина, превращается в прогестерон, а его метаболит аллопрегнанола является наиболее мощным известным положительным аллостерическим модулятором рецепторов ГАМК-А [26]. Он увеличивает продолжительность импульсации канала рецептора ГАМК-А, а также среднее время его открытия [16]. Предполагается, что повышение уровня аллопрегнанола в мозге после введения этифоксина, наблюдаемое в животных моделях, оказывает синергетическое и стимулирующее действие на ГАМК-ергическую нейротрансмиссию [27], дополняя прямое действие этифоксина на  $\beta$ -субъединицу рецептора ГАМК-А. Таким образом, молекулярный механизм действия этифоксина (рис. 2) включает прямое воздействие на рецептор ГАМК-А, и косвенное воздействие — посредством усиления синтеза определенных нейростероидов вследствие связывания с TSPO и его активации [28, 29].

Этот двойной механизм действия коррелирует с анксиолитическим эффектом этифоксина [30, 31]. Например, этот эффект был подтвержден в исследовании тревоги у мышей, подвергнутых острому стрессу иммобилизации. В эксперименте также оценивалось действие различных веществ, блокирующих центральную ГАМК-ергическую функцию или синтез нейроактивных стероидов [32]. Авторы пришли к выводу, что, связываясь с различными участками распознавания на ГАМК-А рецепторе, этифоксин и аллопрегнанола оказывают аддитивное действие, потенцируя ингибирующую ГАМК-ергическую передачу, что отражается в усилении противосудорожного эффекта [33].

## ЭТИФОКСИН И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

В тревожном поведении участвует не только ГАМК-ергическая система, но и серотонинергическая. Учитывая многочисленные связи между этими двумя нейротрансмиссионными системами, актуально исследование возможных взаимодействий этифоксина с лигандами серотонинергических рецепторов. В эксперименте на мышах было продемонстрировано, что анксиолитический эффект этифоксина модулируется совместным введением лигандов 5-HT<sub>2A</sub> (вещества, которые связываются с серотониновыми рецепторами подтипа 5-HT<sub>2A</sub> в мозге, например, серотонин) [34]. Таким образом,

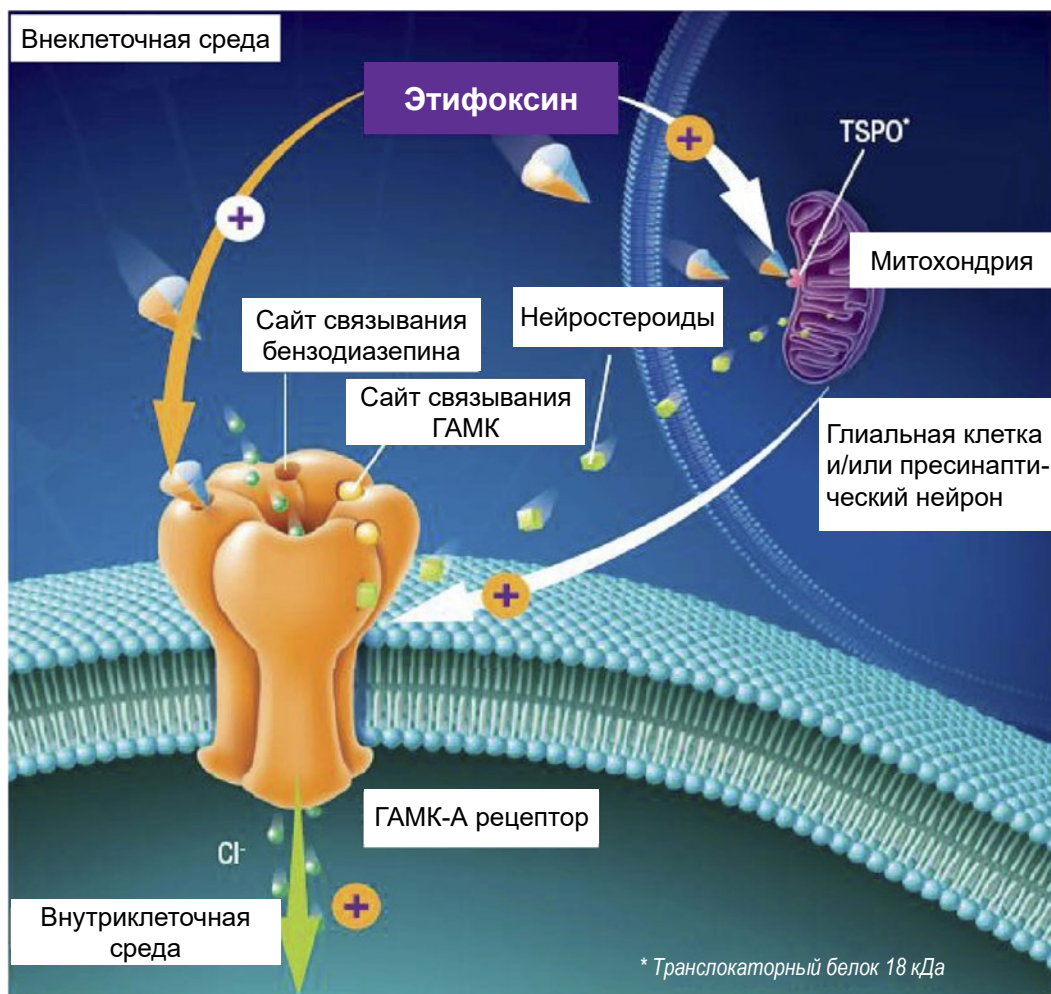


Рис. 2. Механизм действия этифоксина\*

\* Этифоксин стимулирует ГАМК-ергическую передачу посредством двух взаимодополняющих механизмов. Во-первых, этифоксин напрямую связывается с  $\beta 2/\beta 3$ -субъединицами рецептора ГАМК-А. Во-вторых, этифоксин усиливает ГАМК-ергическую передачу опосредованно, связываясь с рецептором TSP0 на митохондриях, тем самым способствуя синтезу нейростероидов, которые являются мощными положительными аллостерическими модуляторами рецептора ГАМК-А.

в анксиолитическом эффекте этифоксина участвует серотонинергический механизм. Поскольку этифоксин не взаимодействует напрямую с серотонинергической системой, эти результаты свидетельствуют о том, что анксиолитическая активность этифоксина обусловлена взаимосвязью между серотонинергической и ГАМК-ергической системами.

### ВЛИЯНИЕ ЭТИФОКСИНА НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРЕВОГИ

В нескольких исследованиях оценивались прямые или косвенные ГАМК-ергические механизмы, посредством которых этифоксин регулирует вегетативные реакции, связанные с тревогой. Влияние этифоксина на вегетативные реакции на стресс изучали на моделях тревожности у крыс (стресс-индуцированная гипертермия, замирание, вызванное стрессом, условным рефлексом страха, активация моторики толстой кишки). Лечение этифоксином

ослабляло гипертермию, снижало замирание и частоту сокращений слепой кишки у крыс, подвергшихся стрессовым воздействиям. Был сделан вывод, что анксиолитическое действие этифоксина проявляется в ослаблении поведенческих и вегетативных проявлений тревоги [35]. Участие ГАМК-ергической системы в анксиолитических и противосудорожных свойствах этифоксина также было выявлено в модели отмены алкоголя у мышей. Повышенная возбудимость и тревожность у мышей с симптомами отмены алкоголя снижалась под действием этифоксина [36].

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЭТИФОКСИНА

Для изучения фармакокинетического профиля этифоксина были проведены исследования на здоровых добровольцах. После однократного приема этифоксина (150 мг) выявлено, что молекула обла-

дает высокой биодоступностью (примерно 90 %) и не связывается с клетками крови, но прочно соединяется с белками плазмы (88–95 %). После приема внутрь этифоксин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), время достижения максимальной концентрации в крови составляет 2–3 часа. Он быстро метаболизируется в печени с образованием нескольких метаболитов. Один из этих активных метаболитов, диэтилэтифоксин, способен проникать через плацентарный барьер. Период полувыведения этифоксина составляет около 6 часов, а его активного метаболита — почти 20 часов. Выводится этифоксин преимущественно с мочой в виде метаболитов, частично — с желчью. Небольшое количество выделяется в неизменном виде [37].

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИФОКСИНА

Первые исследования этифоксина в рамках программы клинической разработки для получения регистрационного удостоверения были проведены на пациентах с тревожными расстройствами и расстройствами настроения. По сравнению с сульпиридом и плацебо, этифоксин продемонстрировал эффективность в уменьшении симптомов тревоги и сердечно-сосудистых нарушений, таких как одышка и тахикардия.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ И ТРЕВОГОЙ

Первое многоцентровое, рандомизированное, контролируемое двойное слепое исследование, оценивающее эффективность этифоксина по сравнению с буспироном у 170 пациентов с первичным диагнозом расстройства адаптации с тревогой, было проведено во Франции в 1998 г. [38]. Пациенты получали лечение в течение 4 недель этифоксином (150–200 мг/сут;  $n = 83$ ), или буспироном (15–20 мг/сут;  $n = 87$ ). У всех участников при включении в исследование наблюдалась клиническая тревожность, согласно их баллу по шкале тревожности Гамильтона (HAM-A) ( $\geq 18$ ). Первичной конечной точкой был балл по шкале HAM-A через 4 недели, скорректированный относительно исходного значения. Вторичными конечными точками были балл по шкале общего клинического впечатления (CGI—Clinical Global Impression) — общее улучшение и индекс эффективности CGI (связь между эффективностью анксиолитика и нежелательными эффектами) [39]. Результаты показали преимущество этифоксина над буспироном по среднему баллу по шкале HAM-A через 4 недели ( $p = 0,05$ ). Более того, группа этифоксина имела значительно лучший балл по шкале CGI, чем группа

буспирона, начиная с 7-го дня лечения ( $p < 0,001$  на 7-й день и  $p = 0,02$  на 14-й и 28-й день). Индекс эффективности CGI на 14-й и 28-й день также был лучше для этифоксина ( $p = 0,01$  и  $p = 0,05$ ). Частота побочных эффектов в группах была сходной. Сонливость, головокружение и головная боль были зарегистрированы у 58,6 % пациентов в группе буспирона и у 40,7 % пациентов в группе этифоксина.

Во втором многоцентровом контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании этифоксин сравнивали с лоразепамом у амбулаторных пациентов с расстройствами адаптации и тревогой [40]. Пациенты получали этифоксин (50 мг 3 раза в день;  $n = 93$ ), или лоразепам (2 мг/день, разделенный на три приема: 0,5 мг утром и в полдень и 1,0 мг вечером;  $n = 96$ ) в течение 28 дней. Все участники жаловались на клиническую тревожность в соответствии с их баллом по шкале HAM-A ( $\geq 20$ ). Основным критерием оценки эффективности был балл по шкале HAM-A на 28-й день, скорректированный по отношению к 0-му дню. Вторичные конечные точки включали CGI, шкалу нетрудоспособности Шихана (Sheehan Disability Scale, SDS) [46] и баллы по шкале самоотчета социальной адаптации [47]. Оба метода лечения были эффективны в снижении балла по шкале Гамильтона, начиная с 7-го дня. Анксиолитический эффект этифоксина не уступал эффекту лоразепама (критерий не меньшей эффективности Шумана:  $p = 0,0002$  для оценки по шкале HAM-A на 28-й день и  $p = 0,0001$  на 7-й день). Большинство пациентов ответило на лечение, что выразилось в общем снижении оценки по шкале HAM-A от исходного значения к 28-му дню на  $\geq 50$  % в группе этифоксина (72 % против 56 %;  $p = 0,0288$ ). Оценка по шкале CGI улучшилась в обеих группах лечения к 28-му дню, но большее число пациентов показало выраженное улучшение (оценка по шкале CGI  $< 3$ ) в группе этифоксина, чем в группе лоразепама ( $p = 0,022$ ). Индекс эффективности по шкале CGI на 28-й день был лучше для этифоксина ( $p = 0,038$ ). Препараты продемонстрировали сопоставимую эффективность в снижении инвалидизации и улучшении социальной адаптации. Не наблюдалось существенной разницы в частоте побочных эффектов между группами, получавшими этифоксин или лоразепам. Сонливость наблюдалась у 10,7 % пациентов, получавших этифоксин, и у 18,7 % пациентов, получавших лоразепам. Результаты тестов на немедленную и отсроченную свободную память через 28 дней были сопоставимы в обеих группах лечения. Симптомы отмены оценивались через 1 неделю после прекращения лечения. Количество пациентов, у которых после прекращения лечения наблюдался рецидив тревожного расстройства, было значительно выше ( $p = 0,034$ ) в группе лоразепама

(восемь пациентов), чем в группе этифоксина (один пациент) [40].

В исследовании среди пациентов с расстройствами адаптации и тревогой, проведенном в России, эффективность этифоксина сравнивалась с эффективностью феназепам [43]. В этом многоцентровом открытом рандомизированном исследовании приняли участие 90 пациентов, которые получали этифоксин (150 мг/день), или феназепам (1 мг/день) в течение 6 недель. Первичной конечной точкой был балл по HAM-A на 42-й день, скорректированный на 0-й день. Вторичными критериями оценки были CGI-тяжесть, CGI-глобальное улучшение и CGI-индекс эффективности. Оба метода лечения привели к снижению показателей тревожности, но этифоксин превосходил феназепам ( $p = 0,003$  для оценки по шкале HAM-A на 42-й день). У пациентов, получавших этифоксин, наблюдалась тенденция к выраженному улучшению (оценка по шкале CGI < 3) на 42-й день чаще, чем у пациентов, получавших феназепам. Показатель тяжести по шкале CGI снизился в обеих группах, причем на 42-й день выраженное преимущество наблюдалось в группе этифоксина ( $p = 0,004$ ). Индекс эффективности по шкале CGI на 42-й день также был выше у этифоксина ( $p = 0,004$ ). О побочных эффектах сообщили 23 из 24 пациентов в группе феназепам. Наиболее частым из них была сонливость (наблюдавшаяся у 32,6 % пациентов, принимавших феназепам). Между двумя группами лечения наблюдалась значительная разница в частоте побочных эффектов, приведших к отмене препарата (8 в группе феназепам против 0 в группе этифоксина;  $p = 0,002$ ). Симптомы отмены после прекращения лечения по шкале HAM-A были отмечены у трех пациентов в группе этифоксина и у 26 — в группе феназепам; рецидив тревожного расстройства наблюдался между 42-м и 49-м днем ( $p < 0,001$ ) [44].

В Южной Африке было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, оценивающее эффективность этифоксина по сравнению с алпразоломом у 201 амбулаторного пациента с расстройствами адаптации и тревогой [45], которые получали этифоксин (150 мг/день;  $n = 100$ ), или алпразолом (1,5 мг/день;  $n = 101$ ) в течение 4 недель. У всех участников наблюдалась клиническая тревожность в соответствии с их баллами по шкале HAM-A ( $\geq 20$ ). Первичной конечной точкой был общий балл по шкале HAM-A на 28-й день, скорректированный с учетом его значения на 1-й день. Вторичными конечными точками были общее улучшение по шкале CGI и процент пациентов, ответивших на терапию (определяемый по снижению балла по шкале HAM-A на  $\geq 50$  % между 1-м и 28-м днем). Симптомы тревоги начали купи-

роваться с первой недели в обеих группах. К 28 дню средний общий балл HAM-A снизился на 72,5 % в группе этифоксина и на 79,7 % в группе алпразолома, в то время как скорректированная средняя разница в баллах HAM-A составила 1,78 (90 % доверительный интервал [0,23; 3,33]) в пользу алпразолома. Через неделю после прекращения лечения (35-й день) балл HAM-A в группе этифоксина все еще снижался, тогда как в группе алпразолома он начал расти, и разница между группами по среднему изменению между 28-м и 35-м днями была значимой ( $p = 0,019$ ). Аналогичным образом, индекс тяжести по шкале CGI снизился между 28-м и 35-м днями в группе этифоксина, тогда как в группе алпразолома он увеличился ( $p = 0,004$ ). Что касается вторичных показателей эффективности, значимых различий между двумя группами не наблюдалось ни по индексу CGI, ни по статусу респондера на 28-й день. В ходе данного исследования у 35 пациентов (35 %) в группе этифоксина наблюдалось по крайней мере одно нежелательное явление (НЯ) по сравнению с 48 (47,5 %) в группе алпразолома. Исследователи чаще оценивали НЯ как связанное с лечением в группе алпразолома (62,3 %; 13 возможно и 25 вероятно связанных), чем в группе этифоксина (34,3 %; 13 возможно и 11 вероятно связанных). НЯ привели к выбыванию из исследования семи пациентов из группы этифоксина и шести пациентов из группы алпразолома, в основном из-за симптомов со стороны ЦНС или ЖКТ. Симптомы со стороны ЦНС (в основном сонливость, седация или усталость) были отмечены у 16 % пациентов, получавших этифоксин, и у 24,8 % пациентов, получавших алпразолом. Желудочно-кишечные симптомы были отмечены у 12 пациентов в группе этифоксина и у восьми в группе алпразолома. После прекращения лечения у большего количества пациентов (11 %) наблюдались НЯ в группе алпразолома (16 явлений), чем в группе этифоксина (4 % пациентов и 4 явления) ( $p = 0,063$ ). В группе алпразолома 50 % этих НЯ были связаны с лечением (пять возможных и три вероятных), в то время как в группе этифоксина их не было [45].

Эти клинические исследования наглядно демонстрируют эффективность этифоксина как анксиолитика у пациентов с расстройствами адаптации и тревогой. Они также подчеркивают хорошую переносимость этифоксина, в частности, его способность сохранять когнитивные функции и концентрацию внимания. Более того, этифоксин не вызывает рецидива тревоги и симптомов отмены после прекращения лечения [55].

За 30 лет с момента первой регистрации этифоксина мониторинг безопасности препарата подтвердил низкий риск развития лекарственной за-

висимости и отсутствие симптомов отмены после прекращения лечения [37]. Немногочисленные зарегистрированные побочные эффекты в основном касаются кожных реакций, которые обычно проходят после прекращения лечения. Были описаны гепатобилиарные нарушения, такие как повышение уровня печеночных ферментов, но их частота минимальна. Повышение уровня трансаминаз, как правило, обратимо после прекращения лечения. Как и в случае с любым психотропным препаратом, рекомендуется эпизодический мониторинг функции печени.

### КОГНИТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭТИФОКСИНА У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Психомоторные эффекты и влияние на память пероральных доз этифоксина и лоразепама сравнивались у здоровых участников в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами [46]. 48 здоровых участников были распределены в одну из четырех групп, чтобы получить либо однократную дозу этифоксина (50 мг или 100 мг), однократную дозу лоразепама (2 мг), либо плацебо. Нейропсихологическое тестирование оценивало психомоторную деятельность (время реакции выбора), внимание (тест «Залп») и память (объем цифр, немедленное и отсроченное свободное воспроизведение списка слов). Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) использовалась для измерения седации и настроения. Участники сообщили о семи побочных эффектах: пять в группе лоразепама (потливость, чувство опьянения и три случая сонливости) и один (сонливость) в группе этифоксина. Психомоторная деятельность через 2 часа различалась между четырьмя группами. Время реакции в группе лоразепама было значительно больше, чем в трех других группах ( $p < 0,001$ ). Кроме того, участники, получавшие лоразепам, дали меньше правильных ответов в тестовом задании, чем участники, получавшие 50 мг этифоксина или плацебо ( $p < 0,002$ ). Лоразепам значительно нарушил как немедленное, так и отсроченное свободное воспроизведение ( $p < 0,001$ ). Результаты ВАШ показали, что через 2 и 4 часа участники, получавшие лоразепам, испытывали значительно большую усталость, сонливость и вялость, а также чувствовали себя менее энергичными, чем участники в других группах. В этом исследовании не было получено никаких доказательств того, что однократные пероральные дозы этифоксина (50 и 100 мг) оказывали отрицательное воздействие на психомоторную активность, внимание или память по сравнению с лоразепамом в дозе 2 мг, используемым в качестве положительного контроля.

В недавней публикации [47] 30 здоровых пожилых добровольцев (65–75 лет) были протестированы

на концентрацию внимания и когнитивные функции в исследовании, сравнивающем этифоксин (2 × 50 мг), лоразепам (2 × 1 мг) и плацебо. Рандомизированный плацебо-контролируемый, двойной слепой, перекрестный дизайн включал три однодневных сеанса, разделенных периодом вымывания 14–30 дней. Тестирование проводилось через 2 часа после начала лечения. Участники прошли когнитивные тесты, включающие Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery и другие психологические тесты (Stroop, Rey, Auditory Verbal Learning Test, Digit Span). Время реакции было основным критерием эффективности. По сравнению с плацебо, этифоксин не оказывал отрицательного влияния на концентрацию внимания, тогда как лоразепам, как и ожидалось, значительно снижал ее. Кроме того, прием этифоксина не оказывал отрицательного влияния на быструю обработку зрительной информации, тест Струпа, а также показатели зрительно-пространственной, вербальной и рабочей памяти. При приеме этифоксина и плацебо наблюдался одинаковый процент НЯ. Большинство из них наблюдалось после приема лоразепама. Наиболее частым НЯ была сонливость. Только одно НЯ было оценено как тяжелое в группе этифоксина по сравнению с четырьмя в группе лоразепама [47].

### НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИФОКСИНА

В эксперименте на животных были получены данные, подтверждающие протективную роль этифоксина при нейровоспалении и нейродегенерации, что объясняет благоприятное влияние препарата на пациентов с неврологической и психиатрической патологией [48, 49]. Особый интерес представляет его активность в стимулировании синтеза нейротрофических факторов, которые, как известно, способствуют нейропластичности в ответ на развитие и хронизацию нейропсихиатрических расстройств на синаптическом уровне [50, 51]. Эти исследования также предоставляют дополнительные данные в поддержку благоприятного профиля переносимости этифоксина по сравнению с БЗД [52].

Было разработано несколько экспериментальных алгоритмов для изучения нейропротекторных и нейрорепаративных свойств этифоксина. На модели повреждения периферических нервов у крыс (криодеструкция седалищного нерва) было продемонстрировано, что этифоксин способствует регенерации периферических нервов и росту аксонов, что приводит к ускоренному и улучшенному восстановлению локомоции, координации движений и сенсорных функций [11]. Также было изучено влияние этифоксина на рост нейритов. На культуре кле-

## Комментарий главного редактора

Актуальность и научную значимость работы трудно переоценить. В эпоху, когда тревожные расстройства приобретают масштабы пандемии, а классические бензодиазепиновые анксиолитики несут груз серьёзных ограничений (седация, когнитивные нарушения, риск зависимости), появление столь глубокого анализа механизмов действия небензодиазепинового препарата открывает новые пути для терапии. Авторы мастерски сводят воедино данные от фундаментальной нейробиологии до клинической практики, обновляя наше понимание патофизиологии тревоги. Особенно важно смещение фокуса с исключительно центральных механизмов на системные процессы: нейровоспаление, иммунный ответ, окислительный стресс и роль микробиоты. Это переход от узкой «нейроцентричной» модели к холистическому, биопсихосоциальному подходу.

Главный прорыв и новые терапевтические горизонты, о которых свидетельствует обзор, заключается в многогранном, системном действии этифоксина (препарат Анкзилера®). Препарат перестаёт рассматриваться лишь как позитивный аллостерический модулятор ГАМК-рецепторов. Установлено, что Анкзилера®:

Совмещает прямое и непрямое ГАМК-ергическое действие (через стимуляцию синтеза нейростероидов), что обеспечивает эффективность при минимуме типичных для бензодиазепинов побочных эффектов.

Обладает доказанной нейропротекторной и нейрорепаративной активностью, стимулируя синтез нейротрофических факторов. Это выводит его за рамки симптоматического анксиолитика к препарату, потенциально способному влиять на пластичность и восстановление нервной ткани.

Действует как системный противовоспалительный и иммуномодулирующий агент, воздействуя на периферические звенья патогенеза тревоги.

Эти данные кардинально меняют восприятие препарата. Из «просто» анксиолитика Анкзилера® превращается в препарат с уникальным многоцелевым профилем, действующий на ключевые патологические звенья тревожных расстройств как на центральном, так и на периферическом уровне.

Клиническая ценность подтверждена прямыми сравнительными исследованиями, где Анкзилера® продемонстрировала эффективность, сопоставимую с лоразепамом и алпразоламом, но со значительно лучшим профилем безопасности. Ключевые практические преимущества: отсутствие негативного влияния на память и внимание, минимальный седативный эффект, отсутствие синдрома отмены и риска лекарственной зависимости. Это делает его препаратом выбора для амбулаторной практики, лечения работающих пациентов, лиц пожилого возраста и для длительной терапии.

Данный обзор — это мощная научная база для пересмотра места этифоксина в современной клинической практике. Представленные данные открывают перед нами не просто новый препарат, а новую терапевтическую философию в лечении тревоги: эффективный, безопасный и патогенетически ориентированный подход. Широкое внедрение Анкзилеры® в практику врачей-психиатров, неврологов и терапевтов отвечает насущной потребности в безопасном и комплексном анксиолитике, соответствующем принципам современной медицины.

ток PC-12 было обнаружено, что этифоксин стимулирует синтез и высвобождение нейротрофического фактора глиального происхождения [53]. Показано, что этифоксин усиливает нейроноподобный рост в клетках PC-12 в зависимости от концентрации, улучшает регенерацию седалищного нерва, модулирует иммунные ответы и повышает экспрессию нейротрофинов [54].

## Выводы

Этифоксин — небензодиазепиновый анксиолитик, селективно действующий на  $\beta$ -субъединицу ГАМК-А рецептора. Фармакологическая активность этифоксина связана с прямым и косвенным усилением ГАМК-ергической нейротрансмиссии. Этифоксин обладает системной противовоспалительной активностью и положительным влиянием на иммун-

ный ответ организма, ассоциированный с развитием тревоги на молекулярно-биологическом уровне. Терапевтическая эффективность этифоксина в суточной дозе 150–200 мг у пациентов с тревожными расстройствами подтверждена результатами клинических исследований. Переносимость этифоксина значительно лучше, чем у препаратов бензодиазепинового ряда, благодаря отсутствию влияния на память и внимание. Необходимо отметить, что прекращение лечения этифоксином не вызывает синдрома отмены, лекарственной зависимости и рецидива тревожного расстройства. На основании приведенных данных исследований можно сделать вывод, что анксиолитическая эффективность этифоксина и его благоприятный профиль безопасности позволяют рекомендовать его для более широкого применения у пациентов с тревожными расстройствами.



Литература

1. Hauger RL, Risbrough V, Brauns O, Dautzenberg FM. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006;5 (4):453–479.
2. Boyer P. Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000; (406):24–29.
3. Mehta AK, Ticku MK. An update on GABAA receptors. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999;29 (2–3):196–217.
4. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42 (1):254–270.
5. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*. 2016;167 (4):915–932.
6. Ghareghani M, Zibara K, Sadeghi H, et al. Fluvoxamine stimulates oligodendrogenesis of cultured neural stem cells and attenuates inflammation and demyelination in an animal model of multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2017;7 (1):4923.
7. Simon-O'Brien E, Gauthier D, Riban V, Verleye M. Etifoxine improves sensorimotor deficits and reduces glial activation, neuronal degeneration, and neuroinflammation in a rat model of traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2016;13 (1):203.
8. Juif PE, Melchior M, Poisbeau P. Characterization of the fast GABAergic inhibitory action of etifoxine during spinal nociceptive processing in male rats. *Neuropharmacology*. 2015;91:117–122.
9. Do Rego JL, Vaudry D, Vaudry H. The non-benzodiazepine anxiolytic drug etifoxine causes a rapid, receptor-independent stimulation of neurosteroid biosynthesis. *PLoS One*. 2015;10 (3):e0120473.
10. Girard C, Liu S, Cadepond F, et al. Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105 (51):20505–20510.
11. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:165–175.
12. Benham RS, Engin E, Rudolph U. Diversity of neuronal inhibition: a path to novel treatments for neuropsychiatric disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014;71 (1):91–93.
13. Rudolph U, Crestani F, Mohler H. GABA (A) receptor subtypes: dissecting their pharmacological functions. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22 (4):188–194.
14. Sigel E, Luscher BP. A closer look at the high affinity benzodiazepine binding site on GABAA receptors. *Curr Top Med Chem*. 2011;11 (2):241–246.
15. Olsen RW. GABAA receptor: positive and negative allosteric modulators. *Neuropharmacology*. 2018;136 (Pt A): 10–22. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.036.
16. Kruse HJ, Kuch H. Etifoxine: evaluation of its anticonvulsant profile in mice in comparison with sodium valproate, phenytoin and clobazam. *Arzneimittelforschung*. 1985;35 (1):133–135.
17. Hamon A. Etifoxine et récepteurs GABAA. *Encephale*. 2008; (Supplément 1):S29–34.
18. Boissier JR, Simon P, Zaczinska M, Fichelle J. [Experimental psychopharmacologic study of a new psychotropic drug, 2-ethylamino-6-chloro-4-methyl-4-phenyl-4H-3,1-benzoxazine]. *Therapie*. 1972;27 (2):325–338.
19. Verleye M, Schlichter R, Gillardin JM. Interactions of etifoxine with the chloride channel coupled to the GABA (A) receptor complex. *Neuroreport*. 1999;10 (15):3207–3210.
20. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci*. 1999;22 (9):410–416.
21. Verleye M, Pansart Y, Gillardin J. Effects of etifoxine on ligand binding to GABA (A) receptors in rodents. *Neurosci Res*. 2002;44 (2):167–172.
22. Squires RF, Casida JE, Richardson M, Saederup E. [35S] t-butylbicyclophosphorothionate binds with high affinity to brain-specific sites coupled to gamma-aminobutyric acid-A and ion recognition sites. *Mol Pharmacol*. 1983;23 (2):326–336.
23. Hamon A, Morel A, Hue B, Verleye M, Gillardin JM. The modulatory effects of the anxiolytic etifoxine on GABA (A) receptors are mediated by the beta subunit. *Neuropharmacology*. 2003;45 (3):293–303.
24. Korpi ER, Sinkkonen ST. GABA (A) receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development. *Pharmacol Ther*. 2006;109 (1–2):12–32.
25. Majewska MD. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABAA receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Prog Neurobiol*. 1992;38 (4):379–395.
26. Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA (A) receptor. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6 (7):565–575.
27. Wolf L, Bauer A, Melchner D, et al. Enhancing neurosteroid synthesis — relationship to the pharmacology of translocator protein (18 kDa) (TSPO) ligands and benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48 (2):72–77.
28. Costa B, Cavallini C, Da Pozzo E, Taliani S, Da Settimo F, Martini C. The anxiolytic etifoxine binds to TSPO Ro5–4864 binding site with long residence time showing a high neurosteroidogenic activity. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8 (7):1448–1454.
29. Verleye M, Akwa Y, Liere P, et al. The anxiolytic etifoxine activates the peripheral benzodiazepine receptor and increases the neurosteroid levels in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;82 (4):712–720.
30. Ugale RR, Sharma AN, Kokare DM, Hirani K, Subhedar NK, Chopde CT. Neurosteroid allopregnanolone mediates anxiolytic effect of etifoxine in rats. *Brain Res*. 2007;1184:193–201.
31. Verleye M, Heulard I, Gillardin JM. Investigation of the anticonvulsive effect of acute immobilization stress in anxious Balb/cByJ mice using GABA A-related mechanistic probes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;197 (4):523–534.
32. Verleye M, Schlichter R, Neliat G, Pansart Y, Gillardin JM. Functional modulation of gamma-aminobutyric acid (A) receptors by etifoxine and allopregnanolone in rodents. *Neurosci Lett*. 2001;301 (3):191–194.
33. Bourin M, Hascoet M. Implication of 5-HT2 receptor subtypes in the mechanism of action of the GABAergic compound etifoxine in the four-plate test in Swiss mice. *Behav Brain Res*. 2010;208 (2):352–358.
34. Verleye M, Gillardin JM. Effects of etifoxine on stress-induced hyperthermia, freezing behavior and colonic motor activation in rats. *Physiol Behav*. 2004;82 (5):891–897.
35. Verleye M, Heulard I, Gillardin JM. The anxiolytic etifoxine protects against convulsant and anxiogenic aspects of the alcohol withdrawal syndrome in mice. *Alcohol*. 2009;43 (3):197–206.
36. Cottin J, Gouraud A, Jean-Pastor MJ, et al. Safety profile of etifoxine: a French pharmacovigilance survey. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30 (2):147–152.
37. Servant D, Graziani PL, Moysé D, Parquet PJ. [Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of etifoxine in a double-blind controlled study]. *Encephale*. 1998;24 (6):569–574.
38. Rickels K, Howard K, Guy W. Clinical Global Impressions. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Washington (DC): U.S. Government Printing Office; DHEW Publication; 1976:218–222.
39. Nguyen N, Fakra E, Pradel V, et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21 (3):139–149.
40. Leon AC, Olsson M, Portera L, Farber L, Sheehan DV. Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale. *Int J Psychiatry Med*. 1997;27 (2):93–105.
41. Weissman MM, Bothwell S. Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33 (9):1111–1115.
42. Alexandrovsky YA, Krasnov VN, Neznanov NG, Romasenko LV. Efficacy of etifoxine in comparison with phenazepam in the treatment of patients with adjustment disorders (an open randomized controlled study). *Russian J Psychiatry*. 2010;1:74–78. Russian.
43. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32 (1):50–55.
44. Stein DJ. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2015;32 (1):57–68.
45. Micallef J, Soubrouillard C, Guet F, et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnesic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects [corrected]. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001;15 (3):209–216.
46. Deplanque D, Machuron F, Waucquier N, et al. Etifoxine impairs neither alertness nor cognitive functions of the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28 (8):925–932.
47. Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9 (12):971–988.
48. Gazzo G, Girard P, Kamoun N, Verleye M, Poisbeau P. Analgesic and anti-edemic properties of etifoxine in models of inflammatory sensitization. *Eur J Pharmacol*. 2019;843:316–322.
49. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*. 2012;64 (2):238–258.
50. Mariga A, Mitre M, Chao MV. Consequences of brain-derived neurotrophic factor withdrawal in CNS neurons and implications in disease. *Neurobiol Dis*. 2017;97 (Pt B): 73–79.
51. Nothdurfter C, Rammes G, Baghai TC, et al. TSPO (18 kDa) as a target for novel anxiolytics with a favourable side-effect profile. *J Neuroendocrinol*. 2011;24 (1):82–92.
52. Zhou X, He X, He B, et al. Etifoxine promotes glial-derived neurotrophic factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells. *Mol Med Rep*. 2013;8 (1):75–80.
53. Dai T, Zhou X, Li Y, et al. Etifoxine promotes glia-derived neurite outgrowth in vitro and in vivo. *J Reconstr Microsurg*. 2014;30 (6):381–388.
54. Stein DJ. Pharmacotherapy of adjustment disorder: A review. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2018;19 (sup1):S46-S52.

# Тизанидин. Достижения в фармакологии, терапии и создании лекарственных форм

*Реферативный перевод*

**Источник:** Journal of Pain Research 2024;17 1257–1271

Ling-Ling Zhu, Yan-Hong Wang, Quan Zhou

Миорелаксанты (МР) применяются в клинической практике для купирования мышечных спазмов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Повышенный тонус мышц часто сопровождается болевыми симптомами, поэтому одновременное назначение анальгетиков и МР терапевтически целесообразно. Комбинированное применение повышает эффективность лечения мышечных спазмов и позволяет снизить дозы лекарственных средств в мульти-модальной схеме обезболивания [1].

МР включают ряд структурно неродственных соединений, которые можно разделить на две основные категории: препараты для лечения спастичности (миорелаксанты центрального действия — баклофен, дантролен) и спазмолитические средства (каризопродол, циклобензаприн, метаксалон, метокарбамол, орфенадрин, хлорзоксазон). Эти препараты имеют разные показания, механизмы действия и набор побочных явлений. Понимание этих различий может улучшить выбор соответствующего препарата для оптимизации лечения конкретных пациентов. МР центрального действия воздействуют на спинной мозг или непосредственно на скелетные мышцы, снижая гипертонус мышц и непроизвольные спазмы. Эти препараты применяются при спастических состояниях, таких как церебральный паралич, рассеянный склероз и травмы спинного мозга. Спазмолитические средства подразделяются на бензодиазепины, подавляющие передачу на постсинаптические ГАМК нейроны, и небензодиазепиновые препараты, действующие на ствол мозга и спинной мозг.

Из всех МР необходимо выделить тизанидин и диазепам. Только эти два препарата одновременно обладают свойством антиспастичности

и спазмолитической активностью [2]. Диазепам — бензодиазепин длительного действия, обладающий следующими фармакотерапевтическими свойствами — седативное, снотворное, противотревожное, противоэпилептическое и миорелаксирующее. Диазепам не рекомендуется пожилым пациентам в связи с повышенной чувствительностью к бензодиазепинам и общим снижением скорости метаболизма у этой возрастной категории, что является серьезным ограничением к применению диазепам в клинической практике, в частности, в качестве МР [1].

В 2023 г. Американским гериатрическим обществом (AGS) были разработаны рекомендации потенциально ненадлежащего применения лекарственных средств для пожилых людей старше 65 лет (критерии Бирса). Все МР входят в список Бирса из-за холинергических нежелательных явлений (седация, риска падений и переломов), за исключением тизанидина и баклофена [3]. Баклофен не рекомендуется применять у пожилых пациентов с нарушенной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин), учитывая повышенный риск развития энцефалопатии [3]. Из этого следует, что только тизанидин, агонист альфа-2-адренорецепторов центрального действия, является единственным МР, который подходит для включения в схемы терапии пожилых людей [4]. В данном обзоре освещены новейшие научные и клинические данные, расширяющие фармакотерапевтический потенциал тизанидина на основании анализа литературных данных в период в 2013 по 2023 гг. Поиск выполнялся в базах данных PubMed, Web of Science core collection, MEDLINE и Embase.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ, ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ, ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Рекомендуемая начальная доза тизанидина составляет 2 мг с интервалом между приемами 6–8 часов. Доза постепенно титруется и увеличивается на 2–4 мг раз в 1–4 дня до желаемого снижения мышечного тонуса. При отмене препарата дозу следует снижать медленно, чтобы минимизировать риск отмены, который может сопровождаться развитием гипертонии и тахикардии. Тизанидин с осторожностью применяется у пациентов с почечной недостаточностью или любыми нарушениями функции печени [4]. Совместное применение тизанидина с ингибиторами цитохрома P450 1A2 (CYP1A2) (флувоксамин, ципрофлоксацин) противопоказано из-за потенциального лекарственного взаимодействия, которое может повысить риск гипотензии и седации. Седация может усиливаться при приеме тизанидина с бензодиазепинами, опиоидами, трициклическими антидепрессантами [4]. Побочные эффекты тизанидина включают сонливость, сухость во рту, гипотонию, брадикардию, головокружение, утомляемость, слабость, галлюцинации, нарушение функции печени и гепатотоксичность [4].

## БЕЗОПАСНОСТЬ ТИЗАНИДИНА ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ МР

В таблице 1 приведены обобщенные данные сравнительных исследований безопасности МР.

**Травма и делирий.** Ретроспективное когортное исследование показало, что у пожилых людей, впервые начавших принимать баклофен, риск травм и делирия был значительно выше по сравнению с теми, кто начал принимать тизанидин для лечения мышечно-скелетной боли (отношение рисков = 1,54; 3,33 соответственно,  $P \leq 0,001$ ) [5].

**Энцефалопатия.** В когорте, в которую вошли 16 192 пациентов, принимающих баклофен, и 9782 пациентов, принимающих тизанидин, было обнаружено, что прием баклофена *per os* связан с более высоким 30-дневным риском энцефалопатии по сравнению с тизанидином (коэффициент риска = 2,29) [6].

**Передозировка опиоидов.** На протяжении 30 дней наблюдения были получены следующие результаты — отношение рисков передозировки опиоидов по сравнению с циклобензаприном составило 2,52 для баклофена, 1,64 для каризопродола, 1,14 для хлорзоксазона / орфенадрин, 0,46 для метаксалона, 1,00 для метокарбамола и 1,07 для тизани-

**Таблица 1. Результаты сравнительных исследований безопасности миорелаксантов\***

Типы риска	Тип исследования	Пациенты	Описание сравнительных результатов
Травма и делирий	Ретроспективное когортное исследование	Пожилые люди с мышечно-скелетной болью, впервые начавшие лечение баклофеном (n = 12 101) или тизанидином (n = 6027)	Баклофен ассоциирован с более высоким риском травм и делирия по сравнению с тизанидином [5]
Энцефалопатия	Реальное когортное исследование	Пожилые люди, впервые получавшие лечение баклофеном (n = 2205), тизанидином (n = 1103) или циклобензаприном (n = 9708)	30-дневный риск развития энцефалопатии был выше при применении баклофена и циклобензаприна, чем тизанидина [6]
Передозировка опиоидов	Когортное наблюдательное исследование	Пациенты, проходящие длительную терапию опиоидами, начинают прием МР [т. е. баклофен (n = 136 650), каризопродол (n = 117 633), циклобензаприн (n = 552 649), метаксалон (n = 67 435), метокарбамола (n = 124 662), тизанидин (n = 214 838) и хлорзоксазон / орфенадрин (n = 32 152)]	Взвешенное отношение рисков передозировки опиоидами по сравнению с циклобензаприном составило 2,52 (баклофен), 1,64 (каризопродол), 1,14 (хлорзоксазон / орфенадрин), 0,46 (метаксалон), 1,00 (метокарбамола) и 1,07 (tizанидин) соответственно [7]
Падение и перелом	Реальное когортное исследование	Пожилые люди, впервые получавшие лечение баклофеном (n = 2205), тизанидином (n = 1103) или циклобензаприном (n = 9708)	Баклофен был связан с риском падений, сопоставимым с циклобензаприном, но более высоким, чем у тизанидина; риск переломов одинаковый для всех трех МР [8]
БА	Исследование случай-контроль	Жители общин с диагнозом БА в Финляндии (n = 70 718), сопоставляемые с контрольной группой без БА, по возрасту, полу и региону проживания (n = 282 858)	Тизанидин не связан с БА, тогда как кумулятивное воздействие орфенадрин увеличивает риск БА [9]
Гипотония	Ретроспективное когортное исследование	Взрослые пациенты, принимающие МР [tizанидин (n = 1626) или циклобензаприн (n = 5012)] вместе с сильным ингибитором CYP1A2 (ципрофлоксацином или флувоксамином)	В сочетании с сильным ингибитором CYP1A2 тизанидин был связан с более высокой вероятностью тяжелых (САД $\leq 70$ мм рт. ст.) и более легких гипотензивных явлений (САД $< 90$ мм рт. ст.), чем циклобензаприн [10]

\* БА — болезнь Альцгеймера; CYP1A2 — цитохром P450 1A2; САД — систолическое артериальное давление; МР — миорелаксанты.

дина, соответственно. Одновременное применение опиоидов и баклофена было связано с наибольшим и статистически значимым риском передозировки опиоидов ( $P = 0,04$ ) [7].

**Падение и перелом.** Исследование когорты пожилых людей в условиях реальной клинической практики показало, что риск падения, связанный с баклофеном, сопоставим с циклобензаприном, но превышает риск, связанный с тизанидином. Частота случаев составляет 108,4 по сравнению с 61,9 на 1000 человеко-лет (1,68). Частота переломов приблизительно одинакова для всех МР [8].

**Болезнь Альцгеймера (БА).** Исследование случай-контроль подтвердило, что применение МР связано с риском БА. Анализ показал, что тизанидин не несет такого риска, тогда как кумулятивное воздействие орфенадрина связано с риском БА (отношение рисков 1,19) [9].

**Гипотония.** Chaugai и соавт. сравнили частоту эпизодов тяжелой гипотензии у пациентов, принимавших тизанидин и циклобензаприн в сочетании с мощными ингибиторами CYP1A2 (ципрофлоксацином или флувоксамином). В группе тизанидина наблюдалась более высокая частота тяжелой гипотензии, чем в группе циклобензаприна (2,03 % vs 1,28 %; отношение рисков = 1,60;  $P = 0,029$ ) [10].

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТИЗАНИДИНА

В таблице 2 обобщены новые и потенциальные возможности терапевтического применения тизанидина.

## ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Результаты рандомизированного клинического исследования подтвердили эффективность тизанидина для лечения боли после операции по поводу спондилодеза поясничного отдела позвоночника. Пациенты получали 4 мг тизанидина перорально или плацебо за 1 ч до операции и через 24 ч после нее. Группа тизанидина продемонстрировала значительно более низкую оценку боли через 24 и 48 часов и меньшее потребление морфина после операции по сравнению с плацебо ( $P < 0,005$ ), при этом частота побочных эффектов между двумя группами была сопоставимой [12].

Общество по оценке и улучшению качества операционной помощи (Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement — SPAQI) разработало рекомендации по предоперационному применению обезболивающих препаратов. Например, тизанидин и баклофен можно принимать до опера-

ции, включая день операции, в то время как другие МР (метокарбамол, орфенадрин, метаксалон, циклобензаприн) можно принимать только в день операции [19].

Применение тизанидина per os в дозе 4 мг и прегабалина 100 мг за 90 мин до лапароскопической холецистэктомии значительно уменьшило послеоперационную боль в плече и потребность в анальгетиках [13].

Профилактическое применение тизанидина было эффективно в снижении интенсивности послеоперационной боли и потребности в опиоидных анальгетиках после двухчелюстной ортогнатической операции [14].

Пациенты, перенесшие пластику паховой грыжи, получали тизанидин per os в дозе 4 мг или плацебо за 1 ч до операции и два раза в день в течение первой послеоперационной недели. По сравнению с плацебо, добавление тизанидина к периоперационному обезболиванию продемонстрировало преимущества в показателях послеоперационной боли, потребности в анальгетиках, возвращении к повседневной деятельности и качестве жизни [15].

## НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

В исследовании, проведенном Pei и соавт., было показано, что тизанидин оказывает антиноцицептивное действие в модели нейропатической боли с щадящим повреждением нерва, ингибируя активацию сигнального пути TLR4/NF- $\kappa$ B p65 и, следовательно, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов [20]. Эффективность тизанидина у пациентов с нейропатической болью была оценена Semenchuk и соавт. у 23 пациентов, которые принимали тизанидин в дозе от 1 до 4 мг один раз в день в течение 7 дней. Далее следовало еженедельное увеличение дозы на 2–8 мг для достижения индивидуальной эффективной или максимально переносимой дозы, или максимальной дозы 36 мг в течение 8 недель. Средний недельный балл боли значительно снизился с 6,9 (исходный уровень) до 5,2 (конец 8-й недели). Качества нейропатической боли (интенсивная, острая, горячая, тупая, холодная, неприятная и глубокая) стали значительно менее выражены к концу 8-й недели по сравнению с исходным уровнем. У 15 пациентов (68 %) после терапии тизанидином выраженность болевого синдрома значительно уменьшилась. Авторы сделали вывод, что тизанидин может быть эффективным средством для лечения нейропатической боли, а также альтернативой для пациентов, плохо реагирующих на другие препараты [16].

**Таблица 2. Клинические исследования, демонстрирующие новые и потенциальные терапевтические возможности тизанидина**

Терапевтическое применение	Экспериментальная группа	Дозы	Результат
Превентивная анальгезия*	Пациенты в возрасте 35–70 лет, перенесшие операцию по поводу спондилодеза поясничного отдела позвоночника	4 мг тизанидина (n = 25), 4 мг клонидина (n = 25) или плацебо (n = 25) за 1 ч до операции	Тизанидин и клонидин продемонстрировали значительно более низкие показатели ВАШ через 2 и 4 ч после операции, а также уменьшение употребления морфина в течение 48 ч после операции без увеличения выраженности побочных эффектов [11]
Превентивная анальгезия*	Пациенты в возрасте 35–60 лет, перенесшие операцию по поводу спондилодеза	4 мг тизанидина (n = 25) или плацебо (n = 25) за 1 ч до операции и через 24 ч после нее	Прием тизанидина привел к значительному снижению болевых ощущений через 24 и 48 ч после операции, а также к снижению потребления морфина в течение 48 ч без увеличения выраженности побочных реакций [12]
Превентивная анальгезия*	Пациенты в возрасте 20–60 лет, перенесшие плановую лапароскопическую холецистэктомию	За 90 мин до начала анестезии пациенты получили 4 мг тизанидина (n = 25), или 100 мг прегабалина (n = 25), или чистую воду в том же объеме, что и плацебо (n = 25)	Тизанидин и прегабалин значительно уменьшили послеоперационную боль в плече (часто возникает после холецистэктомии) и потребность в опиоидных анальгетиках без осложнений [13]
Превентивная анальгезия**	Пациенты (средний возраст 25,4 лет), перенесшие двухчелюстную ортогнатическую операцию	За 1 ч до начала анестезии группа тизанидина (n = 30) получала 4 мг тизанидина, растворенного в 10 мл яблочного сока, группа плацебо (n = 30) получала обычный яблочный сок в том же объеме	Интенсивность боли через 3, 6, 12, 18 и 24 ч после операции и потребность в опиоидных анальгетиках были значительно ниже в группе тизанидина, чем в группе плацебо [14]
Превентивная анальгезия*	Взрослые пациенты, перенесшие операцию по удалению паховой грыжи	Тизанидин 4 мг per os (n = 30) или плацебо (n = 30) за 1 ч до операции и два раза в день в течение первой послеоперационной недели	Применение тизанидина позволило добиться значительно более низких показателей по шкале оценки боли через 6, 12 и 24 ч после операции и после выписки на 1, 2, 3 и 4 дни [15]
Нейропатическая боль***	Пациенты с нейропатической болью (средний возраст 59,5 лет) (n = 23)	От 1 до 4 мг тизанидина per os один раз в день в течение 7 дней, затем еженедельное увеличение дозы на 2–8 мг до достижения эффективной переносимой дозы или до максимальной дозы 36 мг в течение восьми недель	Тизанидин продемонстрировал некоторую эффективность при нейропатической боли в отсутствие группы контроля или плацебо [16]
Гастропротекторный эффект****	Пациенты в возрасте 18–70 лет с острой болью в пояснице	Фиксированная доза комбинации (ацеклофенак 100 мг плюс тизанидин 2 мг) (n = 101) или только ацеклофенак (100 мг) (n = 96) два раза в день per os в течение 7 дней	Ацеклофенак плюс тизанидин значительно превосходят ацеклофенак по снижению интенсивности боли, облегчению сгибания позвоночника на 3-й и 7-й дни, а также имеют лучшую общую оценку эффективности со стороны пациента и исследователя [17]
Гастропротекторный эффект*	Пациенты в возрасте 18–65 лет с острой болью в пояснице	Тизанидин (4 мг три раза в день) плюс ибупрофен (400 мг три раза в день) (n = 51) или плацебо плюс ибупрофен (400 мг три раза в день) (n = 54)	Комбинация тизанидина/ ибупрофена обладает значительно более высокой анальгетической эффективностью и меньшим количеством побочных эффектов со стороны ЖКТ, чем плацебо/ ибупрофен у пациентов с умеренной и сильной болью ночью и в состоянии покоя, а также у пациентов с умеренным или сильным ишиасом после 3 и 7 дней лечения [18]

ВАШ — визуально-аналоговая шкала; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

\* Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование

\*\* Тройное слепое рандомизированное клиническое исследование

\*\*\* Открытое исследование

\*\*\*\* Двойное слепое, двойное фиктивное, рандомизированное, многоцентровое, сравнительное исследование

## ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ

Было обнаружено, что тизанидин может ингибировать пролиферацию, миграцию и инвазию клеток остеосаркомы, одновременно стимулируя апоптоз. Цитотоксичность, индуцированная тизанидином, в клетках остеосаркомы может быть связана с сигнальным путем PI3K/AKT, поскольку уровни экспрессии p-AKT, p-mTOR и p-P70S6K снижались под воздействием тизанидина. Следовательно, тизанидин может быть эффективным терапевтическим средством для лечения остеосаркомы [21]. Есть все основания для проведения дальнейших исследований *in vivo*. Есть данные, что тизанидин по-

давляет пролиферацию и подвижность клеток рака легкого [22]. Zhu и соавт. наблюдали высокую терапевтическую эффективность агонистов  $\alpha^2$ -адренорецепторов, используемых в качестве монотерапии в моделях множественных опухолей. Комбинация цитотоксических препаратов в сочетании с агонистами  $\alpha^2$ -адренорецепторов продемонстрировала выраженный синергетический противоопухолевый эффект.  $\alpha^2$ -адренорецепторы участвуют в пролиферации, инвазии и апоптозе раковых клеток и, следовательно, агонисты  $\alpha^2$ -адренорецепторов могут существенно повысить эффективность терапии онкологических заболеваний [23].

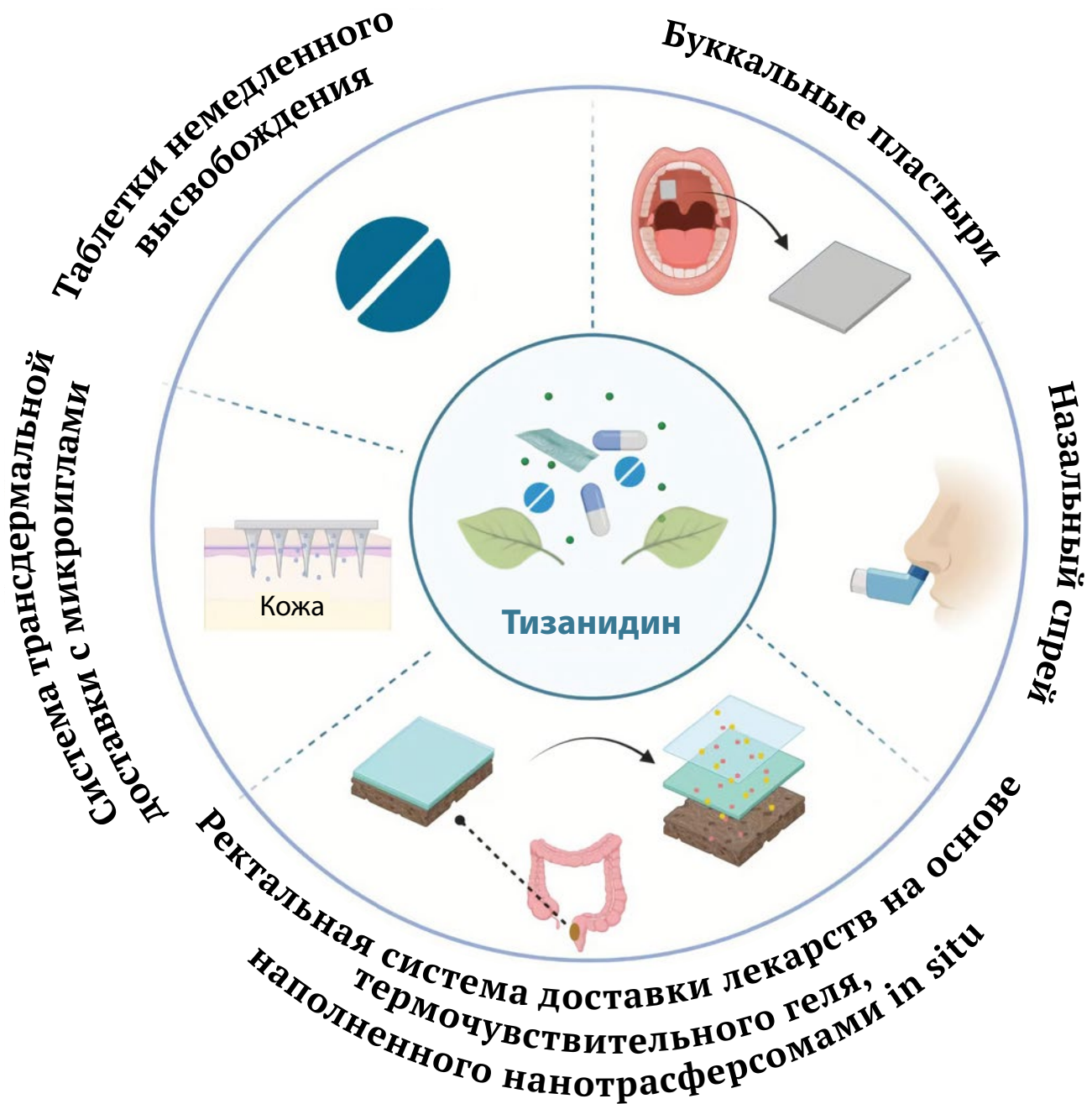


Рисунок. Лекарственные формы тизанидина

## ГАСТРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) активно назначаются для лечения боли, однако неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) вызывает озабоченность при длительном применении у пожилых пациентов. Было обнаружено, что добавление тизанидина к напроксену или кеторолаку усиливает противовоспалительное и антиноцицептивное действие НПВП, снижая частоту повреждений слизистых ЖКТ у крыс [24]. Rodriguez-Silverio и соавт. наблюдали синергетическое взаимодействие между кеторолаком и тизанидином в модели тепловой гипералгезии и гастропротекторную активность тизанидина против желудочного повреждения, вызванного кеторолаком у крыс [25].

В двух клинических исследованиях изучали гастропротекторную активность тизанидина в отношении потенциального повреждения ЖКТ на фоне применения НПВП. Pareek и соавт. оценили эффективность и безопасность фиксированной комбинации доз (ацеклофенак 100 мг плюс тизанидин 2 мг) по сравнению с одним ацеклофенаком (100 мг) два раза в день в течение 7 дней у пациентов с острой болью в пояснице (БП). Комбинация ацеклофенака и тизанидина была более эффективна, чем один ацеклофенак, и имела более благоприятный профиль безопасности [17].

В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами оценивалась эффективность и переносимость у пациентов с БП, тизанидина (4 мг три раза в день) плюс ибупрофен (400 мг три раза в день) или плацебо плюс ибупрофен (400 мг три раза в день) в течение 7 дней. По сравнению с плацебо / ибупрофеном, комбинация тизанидин / ибупрофен оказалась более эффективной в лечении умеренной или тяжелой острой поясничной боли, при этом ее применение сопровождалось значительно меньшим количеством побочных эффектов со стороны ЖКТ. Хотя у пациентов, принимавших тизанидин / ибупрофен, чаще наблюдалась сонливость, определенная седация, ассоциированная с улучшением сна, полезна для пациентов с выраженным болевым синдромом в пояснице [18].

Данные приведенных экспериментальных и клинических исследований позволяют сделать вывод, что комбинированная терапия тизанидином и НПВП может стать новым подходом к лечению ноцицептивных / воспалительных состояний с лучшей переносимостью терапии со стороны ЖКТ.

## ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ТИЗАНИДИНА

Новые лекарственные формы тизанидина разрабатываются для преодоления его низкой биодоступности при пероральном приеме (34–40 %) из-за интенсивного пресистемного метаболизма и, как следствие, необходимости частого приема по причине короткого периода полувыведения (2,1–4,2 ч). Эти факторы негативно влияют на приверженность пациентов лечению. На рисунке представлен обзор доступных на фармрынке и находящихся в разработке лекарственных форм тизанидина.

## БУККАЛЬНЫЕ ПЛАСТЫРИ

Буккальные пластыри — это инновационная лекарственная форма, которая крепится к слизистой оболочке внутренней поверхности щеки (в защечную область), позволяя действующему веществу медленно растворяться и всасываться прямо в кровь, минуя пищеварительную систему, для оказания системного или местного действия. Исследования *in vivo* показали, что буккальные пластыри на основе азелата хитозана обладают примерно в 3 раза большей биодоступностью, чем пероральная форма. Эта система доставки может стать альтернативой пероральному тизанидину для снижения дозы и частоты приема [26].

El-Mahrouk и соавт. инкапсулировали тизанидин в гранулы хитозана лактата, сшитые триполифосфатом натрия, а затем интегрировали эти гранулы в пластину хитозана лактата для облегчения нанесения на слизистую оболочку щеки. Оптимизированная система доставки лекарственного средства обеспечивает хорошую адгезию к слизистой оболочке и не вызывает раздражения, что способствует улучшению фармакокинетических характеристик тизанидина. Рандомизированное перекрестное фармакокинетическое исследование показало значительное увеличение относительной биодоступности тизанидина у добровольцев, получавших новую лекарственную форму, по сравнению с таблетированной [27].

Zaman и соавт. разработали двухслойные мукоадгезивные пленки, содержащие тизанидин / мелоксикам, для буккального применения. Фармакокинетика буккальной пленки значительно улучшилась по сравнению со стандартным раствором, вводимой кроликам (т. е. мелоксикам высвобождался быстро, а затем в течение 8 ч происходил контролируемый выход тизанидина из пленок с замедленным высвобождением). Мукоадгезивные буккальные пленки обладают хорошими характеристиками — однородной толщиной, гладкой поверхностью, необходимой механической прочностью [28]

## СИСТЕМА ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ

Трансдермальная доставка с помощью дерматолога может быть перспективной стратегией повышения биодоступности тизанидина при лечении спазмов скелетных мышц. После предварительной обработки кожи дермальным роликом с микроиглами, концентрация препарата в плазме достигала пика в течение 3 ч после нанесения геля крысам и сохранялась в течение 24 ч. При нанесении препарата на необработанную кожу пик концентрации достигался только через 6 ч [29].

Хорошо известно, что трансдермальная доставка лекарств серьезно ограничена из-за наличия прочного барьера рогового слоя кожи, поэтому для достижения желаемой терапевтической концентрации препарата требуется метод усиления проникновения. Thakkar и соавт. разработали систему трансдермальной доставки тизанидина с помощью микроигл. Фармакокинетические исследования *in vivo* показали, что относительная биодоступность препарата в виде пластыря с микроиглами в 2,2 раза выше, чем у препарата для перорального применения, представленного на рынке [30].

Khalil и соавт. использовали аспазомы в качестве потенциального вектора для трансдермальной доставки тизанидина. Оптимизированная формула представляла собой нанодисперсные сферические стабильные везикулы с проницаемостью *ex vivo*, которые демонстрировали высокую биодоступность *in vivo*, по сравнению с формой *per os*. Несомненным преимуществом этой лекарственной формы является неинвазивность и безопасность для кожи [31].

## НАЗАЛЬНЫЙ СПРЕЙ

Интраназальное введение может обойти порталный кровоток, улучшить биодоступность, снизить абсорбцию препарата и сократить время наступления терапевтического эффекта. Vitale и соавт. оценили фармакокинетический профиль назального спрея тизанидина по сравнению с пероральными таблетками у здоровых добровольцев. Интраназальная форма продемонстрировала линейные фармакокинетические характеристики и достигала максимальной концентрации почти в два раза быстрее [32]. Thakkar и соавт. разработали интраназальную ЦНС-специфическую систему доставки тизанидина. Оптимизированная форма обладает благоприятным профилем безопасности и действует на слизистой оболочке носа [33].

## СИСТЕМА РЕКТАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ

Moawad и соавт. разработали наноразмерные трансферсомы, наполненные тизанидином, для ректального введения. Трансферсомная система обладает высокой проницаемостью: степень инкапсуля-

ции составляла 52,39 %, а время контролируемого высвобождения — 8 ч. Система ректальной доставки увеличивает биодоступность тизанидина примерно в 2,18 раза. Конечный период полувыведения составляет почти 10 ч после ректального введения геля *in situ* по сравнению с пероральным введением раствора препарата. Инкапсуляция тизанидина в нанотрансферсомы преследует двойную цель: пролонгированное высвобождение и повышенная биодоступность, и поэтому может рассматриваться как перспективная система доставки лекарств для лечения спастичности [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тизанидин — представитель группы МР, обладающий доказанной эффективностью в снятии мышечных спазмов и выраженным обезболивающим действием при патологиях опорно-двигательного аппарата. Тизанидин обладает благоприятным профилем безопасности и является препаратом оптимального выбора для пациентов старшей возрастной группы. Исследования тизанидина продолжаются и в перспективе ожидается расширение спектра его терапевтических возможностей. А разработка инновационных лекарственных форм расширяет клинические возможности тизанидина.



### Литература

- Zygmunt M, Sapa J. Muscle relaxants—the current position in the treatment of spasticity in orthopedics. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2015;17:423–430.
- Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P T.* 2014;39:427–435. PMID: 25050056.
- By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics society 2023 updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71:2052–2081.
- RxList [homepage on the Internet]. ZANAFLEX; 2022. Available from: <https://www.rxlist.com/zanaflex-drug.htm#indications>. Accessed October 3, 2023.
- Su Zhang VR, Niu F, Lee EA, et al. Safety of baclofen versus tizanidine for older adults with musculoskeletal pain. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71:2579–2584.
- Hwang YJ, Chang AR, Brotman DJ, Inker LA, Grams ME, Shin JI. Baclofen and the risk of encephalopathy: a real-world, active-comparator cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2023;98:676–688.
- Khan NF, Bykov K, Barnett ML, Glynn RJ, Vine SM, Gagne JJ. Comparative risk of opioid overdose with concomitant use of prescription opioids and skeletal muscle relaxants. *Neurology.* 2022;99:e1432 — e1442.
- Hwang YJ, Chang AR, Brotman DJ, Inker LA, Grams ME, Shin JI. Baclofen and the risk of fall and fracture in older adults: a real-world cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2024;72 (1):91–101.
- Rahkonen A, Taipale H, Koponen M, et al. The cumulative use of muscle relaxants and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide case-control study. *J Alzheimers Dis.* 2023;91:1283–1290.
- Chaugai S, Dickson AL, Shuey MM, et al. Co-prescription of strong CYP1A2 inhibitors and the risk of tizanidine-associated hypotension: a retrospective cohort study. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105 (3):703–709.
- Aezi G, Shafizad M, Firouzian A, Mirani A, Hassanzadeh Kiabi F. Effects of tizanidine and clonidine on postoperative pain after lumbar fusion surgery. *Interdiscip Neurosurg.* 2023;31:101680.
- Meskar H, Aezzi G, Kiyasari AZ, Shafizad M, Jalalian F, Alderraji M. The effect of tizanidine on postoperative pain management after lumbar fusion surgery. *Exp Appl Biomed Res.* 2023;24:49–56.

Полную версию списка литературы вы можете увидеть на сайте <http://logospress.ru>.

Подготовлено при поддержке АО «Сандоз».  
RU2601221459

# Сирдалуд®

Оригинальный тизанидин для терапии болезненного мышечного спазма и спастичности<sup>1</sup>



П N012947/01



- Сокращение сроков терапии боли в 2 раза в комбинации с НПВП, по данным КИ<sup>2,3,4</sup>
- Собственный анальгетический эффект<sup>1\*</sup>
- Индивидуальный подбор дозы<sup>1,3</sup>
- Хорошая переносимость по данным КИ<sup>5</sup>



## Сирдалуд® – НАВСТРЕЧУ НОВОМУ ДНЮ БЕЗ СПАЗМА И БОЛИ<sup>1\*</sup>

Краткая инструкция  
по медицинскому  
применению  
препарата Сирдалуд®



КИ — клиническое исследование. \*Тизанидин — миорелаксант центрального действия, оказывает центральный умеренно выраженный анальгезирующий эффект. 1. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Сирдалуд®. 2. Berry H., Hutchinson D.R. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: Results of a double-blind multicenter study in general practice // J. Intern. Med. Res. 1988; 16: 83–91. Двойное слепое мультицентровое клиническое исследование по изучению эффективности и переносимости терапии тизанидином (4 мг, 3 р/д, 7 дней) или плацебо в комбинации с ибупрофеном (400 мг 3 р/д) у пациентов с острой болью в нижней части спины (n=105). Лечение в обеих группах оказалось эффективным, однако более раннее улучшение наступило в группе тизанидина. Оценка эффективности лечения врачами показала, что комбинация с тизанидином статистически значимо превосходила плацебо на 3 день лечения (p=0,05). 3. Обзор литературы Данилов А. Б. Применение тизанидина (Сирдалуда) в лечении боли и спазма // РМЖ. — 2012. — Т. 20. — №. 31. — С. 1543-1547. 4. Насонов Е.Л. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус// Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — №. 3. 5. Berry H., Hutchinson D.R. A multicenter placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. // J. Intern. Med. Res. 1988; 16: 75-82. Мультицентровое плацебо-контролируемое двойное-слепое клиническое исследование в параллельных группах по изучению эффективности и переносимости терапии тизанидина (4 мг, 3 р/д, 7 дней) у пациентов с острой болью в нижней части спины. В группе тизанидина в первые три дня лечения наблюдалось меньшее кол-во употребления аспирина (p=0,037); Оценка боли в покое, ночных болей, ограничения движения и боли при движении показала, что при прием тизанидина сопровождается более ранним улучшением. Ни в одной из групп не наблюдалось развития серьезных побочных эффектов. Сонливость наблюдалась у 22% пациентов, принимавших тизанидин (хотя у пациентов с острой болью такой эффект может иметь положительное значение). Значительно больше пациентов, получавших аспирин+плацебо имели ПЭ со стороны ЖКТ (p=0.018). Оценка исследователей показала, что 48/57 пациентов (84%), получающих тизанидин, хорошо перенесли терапию.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ

АО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский пр-т, д. 70.  
Тел.: +7 (495) 660-75-09. [www.sandoz.ru](http://www.sandoz.ru)

RU2410038565

ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РОССИИ

# ОДНО ПРОСТОЕ РЕШЕНИЕ

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ МИГРЕНИ

**Нуртек® 75 мг**  
(римегепант)  
таблетки для рассасывания

Первый в России инновационный таблетированный препарат в классе антагонистов CGRP-рецепторов, который может применяться как для купирования приступов, так и для профилактики мигрени<sup>1</sup>

**КУПИРОВАНИЕ**  
приступов мигрени с аурой  
или без у взрослых<sup>1</sup>

**ОДНОКРАТНО**  
как можно раньше  
в начале приступа

**1**  
ТАБЛЕТКА  
НУРТЕК®  
75 МГ

**ПРОФИЛАКТИКА**  
эпизодической мигрени  
у взрослых с частотой  
приступов не менее 4 в месяц<sup>1</sup>  
**ЧЕРЕЗ ДЕНЬ**

15 мин.

**Быстрое начало действия,**  
от 15 минут<sup>2</sup>

48 ч.

**Длительное сохранение эффекта**  
до 48 часов<sup>2</sup>

86%

**86% пациентов, принимающих**  
Нуртек®, **не нуждались**  
в дополнительных препаратах  
для купирования мигрени<sup>2</sup>



**Значительное снижение,**  
сразу на 50% количества дней  
с мигренью в течение 3-х первых  
месяцев терапии<sup>3</sup>



**49% пациентов достигают полного**  
отсутствия приступов мигрени  
через год терапии<sup>7</sup>



Прием Нуртек® **не влияет**  
на планирование беременности  
в отличие от моноклональных  
антител к CGRP<sup>1\*</sup>

**Профиль безопасности препарата НУРТЕК®**  
сопоставим с плацебо<sup>2</sup>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:** 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нуртек (Римегепант). 2. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394: (10200):737-745. 3. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021;397(10268):51-60. 4. Ailani J, et al. Presented at the American Headache Society 64th Annual Scientific Meeting, June 2022, P162.

\*CGRP mAbs have a half-life of up to 35 days, meaning it takes roughly 175 days (5 half-lives) for the drug to be essentially eliminated from the body. HYPERLINK "https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/03331024241273966" according to a study published on Sage Journals. This long duration necessitates a cautious approach to pregnancy planning. tagonists (Gepants) in migraine prevention. Handb Clin Neurol. 2024;199:107-124.



ООО «Пфайзер Инновации»  
123112, Москва, Пресненская наб., д.10,  
БЦ «Башня на Набережной» (блок С)  
Тел.: +7 495 287 50 00, Факс: +7 495 287 53 00  
PP-NNT-RUS-0015 от 18.07.2025 г.



Служба Медицинской Информации:  
Medinfo.Russia@Pfizer.com  
Доступ к информации  
о рецептурных препаратах Pfizer  
www.pfizermedinfo.ru



Общая характеристика  
лекарственного препарата Нуртек®  
ЛП-№(008633)-(ГП-РУ)