

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№3/20

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

Биорегуляционный подход в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата



Траумель® С

- 12 растительных и 2 минеральных компонента, воздействующих на различные аспекты воспаления¹
- Применяется в комплексной терапии при воспалительных процессах различных органов и тканей²
- Эффективность, сопоставимая с НПВП, при лучшем профиле безопасности³
- 4 формы препарата – индивидуальный подбор режима терапии



Дискус композитум

- Применяется при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (артриты, артрозы, остеохондроз позвоночника)⁴
- Доказанное противовоспалительное, обезболивающее и спазмолитическое действие⁵



Цель® Т

- 15 натуральных компонентов, обладающих противовоспалительным и хондропротекторным действием⁶
- Применяется в комплексной терапии артрозов различной этиологии⁷, в том числе с другими препаратами для лечения дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата⁸
- По эффективности сопоставим с селективными ингибиторами ЦОГ-2 при лучшем профиле безопасности⁹
- 3 формы препарата – индивидуальный подбор режима терапии

Список литературы: 1. Cesnulevicius K. The bioregulatory approach to work-related musculoskeletal disorders: using the multicomponent ultra low-dose medication Traumeel® to target the multiple pathophysiological processes of the disease. *Altern Ther Health Med* 2011; 17(2) Suppl:58-5 17. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель® С. Пер№/дата П N011685/01 от 24.06.2009 таблетки для рассасывания гомеопатические; Пер№/дата П N011686/03 от 29.05.2009. Капли для приема внутрь; Пер. №/дата П N011686/04 от 16.07.2010 раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический. Пер№/дата П N011686/02 от 26.05.2009 мазь для наружного применения гомеопатическая. 3. González de Vega C, Speed C, Wollarth B et al. Traumeel® vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicenter, randomized, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67(10):979-89. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Дискус композитум. Пер№/дата П N014019/01 от 02.04.2008. Раствор для внутримышечного введения гомеопатический. 5. R. Gottwald, M. Weiser. Treatment of Rheumatic Diseases with a Homeopathic Preparation, *Biological Therapy* 2000; 2:211-216. 6. Birnesser H, Stolt P. The homeopathic preparation Zeel comp. N: A review of the molecular and clinical data. *Explore (NY)* 2007; 3(1):16-22. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Цель®Т. Пер№/дата П N011685/03 от 27.07.2010. Раствор для внутримышечного введения гомеопатический. Пер№/дата П N011685/02 от 26.06.2009 мазь для наружного применения гомеопатическая; Пер№/дата П N011685/01 от 24.06.2009; таблетки для рассасывания гомеопатические 8. Gottwald R, Weiser M. Treatment of osteoarthritis of the knee with Zeel T. *Medicina Biológica* 2000; 13(4):2 109-113. 9. Jäggi R, Würzler LJ, Grandjean F, Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. *Inflamm R. s.* 2004 Apr; 53(4):150-7.

RU-Mark.HCPMSD.01.23012019
ООО «Хеель РУС»
115035, Москва,
Космодамианская наб. 52, стр. 3
www.heel-russia.ru
На правах рекламы

-Heel
Healthcare designed by nature

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 3/20

СОДЕРЖАНИЕ

От редактора

Молекулярные, клеточные механизмы и цепи, играющие роль в холинергической модуляции боли . . . 3
Paul V. Naser, Rohini Kuner

Обзор

Клиническая значимость холинергической сигнализации для терапии боли
(реферативный перевод) 14
Paul V. Naser, Rohini Kuner

Мнение экспертов

Лечение пациентов, страдающих от боли, во время пандемии COVID-19:
согласованные рекомендации международной экспертной группы. 19
*H. Shanthanna, N. H. Strand, D. A. Provenzano, C. A. Lobo, S. Eldabe,
A. Bhatia, J. Wegener, K. Curtis, S. P. Cohen and S. Narouze*

Конференции и конгрессы

Биорегуляторные препараты в лечении хронического болевого синдрома 28
Ан. Б. Данилов, И. М. Шугурова

Анти-CGRP терапия в лечении мигрени: сомнения и восторги 33

Лекарства

Целекоксиб: от фармакологии к доказательной клинической практике 39
Ан. Б. Данилов, И. М. Шугурова

Главный редактор

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

Редакция журнала

Директор ИД: Гейне М.В.

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

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

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

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

Адрес редакции:

127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Молекулярные, клеточные механизмы и цепи, играющие роль в холинергической модуляции боли

Paul V. Naser^a, Rohini Kuner^{a, b}

^a Институт фармакологии, Университет Хайдельберга, Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Хайдельберг, Германия

^b Объединение по повышению квалификации в области клеточных сетей (Cell Networks Cell Networks Cluster of Excellence), Университет Хайдельберга, Германия

Сокращения:

5-НТ — серотонин;
АХ — ацетилхолин;
АХЭ — ацетилхолинэстераза;
РАХ — рецептор ацетилхолина;
БЛМТ — базолатеральная часть миндалевидного тела;
ЦЯМТ — центральная часть миндалевидного тела;
ХАТ — холинацетилтрансфераза;
ЦНС — центральная нервная система;
ДКГ — дорсальный корешковый ганглий;
ПСТВ — постсинаптический ток возбуждения;
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота;
ГАМК_A — рецептор гамма-аминомасляной кислоты A;
ЛДПЯ — латеродорсальное покрышечное ядро;
мРАХ — мускариновый РАХ;
мПЛК — медиальная предлобная кора;
нРАХ — никотиновый РАХ;
ССМ — стимуляция спинного мозга;
ВПО — вентральная покрышечная область.

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы произошел резкий скачок в понимании молекулярных основ боли; в противоположность этому, нервные цепи и сети, опосредующие и участвующие в модуляции боли, по-прежнему плохо поняты (Kuner and Flor, 2017).

При переходе боли в хроническую форму в периферическом и центральном компонентах соматосенсорного ноцицептивного пути могут произойти различные изменения, зависящие от активности и связанные с заболеванием. Ноцицептивные пути модулируются множеством систем гормонов и ней-

ромедиаторов, в том числе дофаминергическим, серотонинергическим, адренергическим и холинергическим путями. Этот обзор посвящен значительному недавнему прогрессу в нашем понимании холинергической модуляции боли на уровне центральной нервной системы.

Наряду со своим модулирующим действием, ацетилхолин (АХ) также служит одним из самых важных нейромедиаторов в центральной и периферической нервной системе. В периферической системе холинергические нейроны контролируют симпатические и парасимпатические ветви автономной нервной системы на ганглионарном уровне. Кроме того, парасимпатические окончания высвобождают АХ и, следовательно, опосредуют функционал «отдыха и переваривания» в автономной нервной системе (Tiwari et al., 2013). В центральной нервной системе (ЦНС) АХ, высвобождающийся из ключевой группы холинергических проекций и вставочных нейронов в головном и спинном мозге, действует как нейромедиатор и нейромодулятор; подробности обсуждаются ниже. Учитывая ограничения объема публикации, быстроту появления и большой объем новых данных о холинергической модуляции боли, этот обзор посвящен исключительно центральным механизмам.

Что касается нейронов, на АХ отвечают два основных типа. Никотиновые рецепторы нейронов (нРАХ) — за исключением гомопентамеров α_7 и α_9 — представляют собой гетеропентамерные лиганд-зависимые катионные каналы (Nemecz et al., 2016). У млекопитающих 11 из известных 16 субъединиц

($\alpha_{2-7,9,10}$; β_{2-4}) образуют разные сочетания, определяя ионоселективность и кинетику связывания. Среди нРАХ с обширной экспрессией в ЦНС α_7 -содержащие подтипы показывают быструю кинетику связывания в сочетании с низким сродством к никотину и высоким сродством к α -бунгаратоксину. И наоборот, рецепторы, содержащие β_2 , имеют высокое сродство к никотину и очень низкое — к α -бунгаратоксину, характеризуются значительно более медленной кинетикой и более подвержены десенсибилизации (Dani, 2015). Различия в особенностях связывания и функциональная разнородность дают простор для специфических фармакологических манипуляций (Albuquerque et al., 2009). Тогда как деполяризующий ток нРАХ переносится главным образом натрием, приток кальция в клетки играет важную роль в нисходящей внутриклеточной метаболической сигнализации. Это особенно важно для α_7 -гомомера, его проницаемость для Ca^{2+} более чем в 5 раз выше чем у другого, гетеропентамерного варианта (Dani, 2015).

Пять мускариновых РАХ (мРАХ; M_{1-5}) принадлежат к α -ветви рецепторов, связанных с G-белком класса A (GPCR). Показано, что M_1 , M_3 и M_5 связываются с $G_{q/11}$, инициируя активацию PLC β и MAPK вместе с повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и снижением М-тока. Сигнализация M_2 и M_4 осуществляется преимущественно посредством $G_{i/o}$, ингибирующего холинэстеразу, активирующего GIRK-каналы и подавляющего потенциал-зависимые Ca^{2+} каналы (Wess et al., 2007) (рис. 2).

Накоплено огромное количество знаний о роли центральной холинергической модуляции в когнитивных процессах. Например, внимание и память сильно зависят от функциональных холинергических сигналов. Это становится особенно очевидно при болезни Альцгеймера, когда нарушение холинергической сигнализации вызывает вредоносные симптомы. В противоположность этому, холинергическая модуляция боли не является популярной темой в области изучения боли и заслуживает дополнительных исследований, учитывая, что она представляется

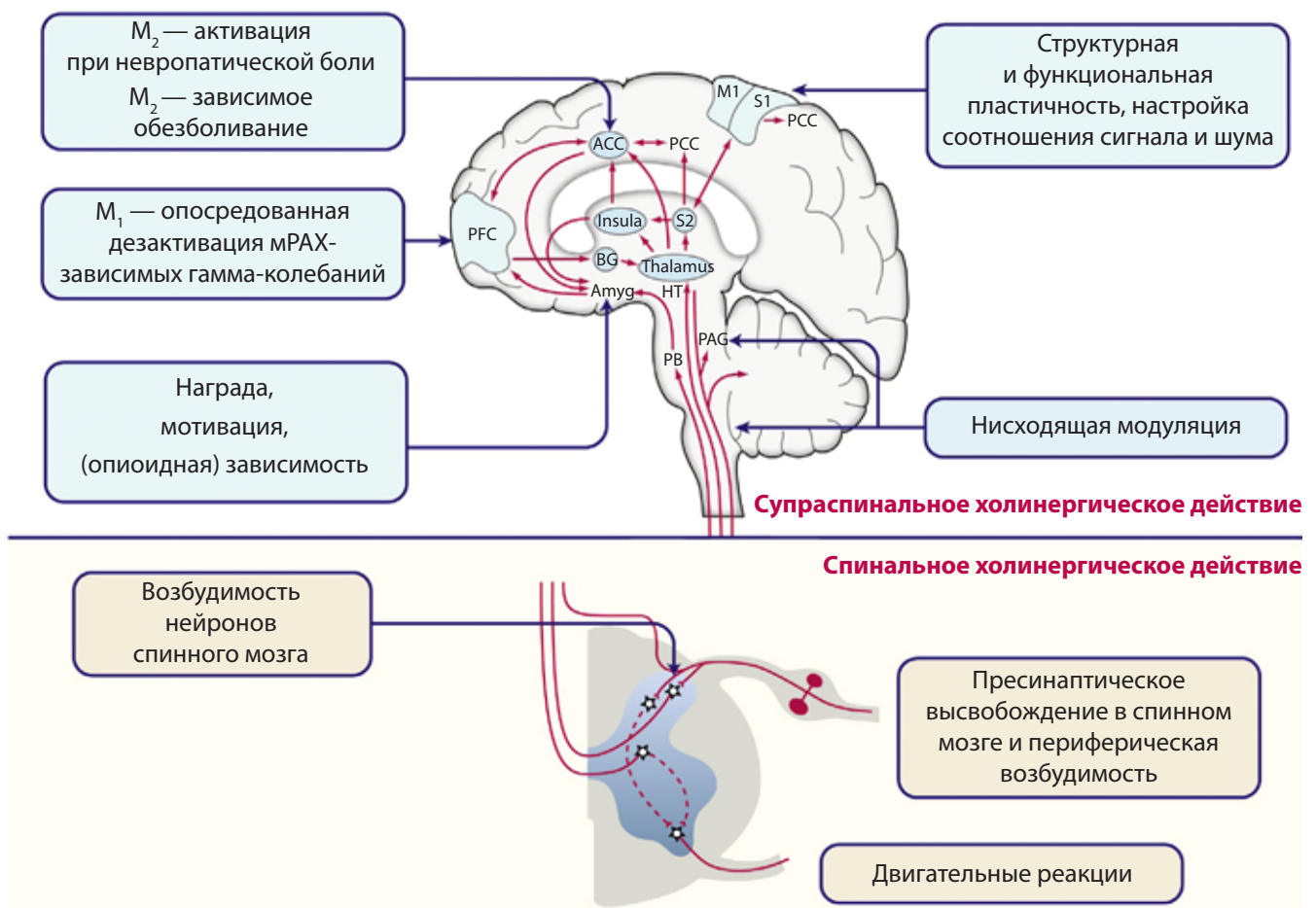


Рис. 1. Болевые пути, поддающиеся холинергической модуляции. Мускариновые (мРАХ) и никотиновые (нРАХ) рецепторы ацетилхолина опосредуют холинергическую модуляцию на спинальном (нижняя часть) и супраспинальном (верхняя часть) уровне. Результатом являются изменения функции разных областей (показанных черными стрелками) соматосенсорных, корковых и лимбических путей. Периферические изменения не показаны.

многообещающей с точки зрения обезболивающей терапии.

С научной точки зрения холинергическая система особенно интересна из-за ее высокой пластичности, примером которой служит изменение экспрессии никотиновых и мускариновых РАХ в периоды развития и в пожилом возрасте, что потенциально подчеркивает возрастные эффекты фармакологических препаратов и легких наркотиков (Tayebati et al., 2004; Melroy-Greif et al., 2016). Модуляция различается в зависимости не только от возрастной группы, но и от пола. Например, показано, что обезболивающий эффект подавления расщепления АХ ингибитором ацетилхолинэстеразы (АХЭ) неостигмином у самок крыс в 5 раз сильнее, чем у самцов (Chiari et al., 1999). Благодаря появлению моделей с «выключенными» генами мускариновых и большинства никотиновых рецепторов, недавно стали возможны исследования центральной холинергической модуляции, таким образом, будущее обещает интересные результаты в этой области.

Классические фармакологические исследования в экспериментах на животных и на людях заложили ценные основы для изучения роли холинергической модуляции в болезненных состояниях (Noma and Menzaghi, 2001; Cucchiari et al., 2008). Донепезил, еще один ингибитор АХ, имеет зависимое от дозы обезболивающее действие при относительно малом количестве побочных явлений при системном введении у людей и, таким образом, может стать эффективным терапевтическим средством. Донепезил также эффективен для профилактики мигрени и показал себя лучше пропранолола при оценке по общей длительности боли в часах и количеству болезненных приступов (Nicolodi et al., 2002). Прямая системная никотиновая стимуляция также вызывает антиноцицептивные эффекты в экспериментальных моделях острой и хронической боли на животных (Cucchiari et al., 2008).

В этом обзоре будут обсуждаться доступные данные о холинергической модуляции боли, прежде всего, модуляции центральной нервной системы холинергическими механизмами (рис. 1).

СПИНАЛЬНАЯ МОДУЛЯЦИЯ

РАХ глубоко регулируют ноцицептивную передачу на уровне спинного мозга за счет пре-, а также постсинаптических механизмов. Накопленные в совокупности доказательства говорят о высокой клинической значимости спинальных холинергических механизмов. Повышение концентрации АХ в спинном мозге индуцирует обезболивание, тогда как локальное снижение концентрации или активности АХ (при блокаде рецепторов) потенцирует ноцицептив-

ную чувствительность, вызывает гипералгезию и аллодинию (Zhuo and Gebhart, 1991; Rashid and Ueda, 2002; Matsumoto et al., 2007). Ниже обсуждаются наиболее важные известные спинальные механизмы.

Экспрессия холинергических маркеров в дорсальном роге спинного мозга

В ранних исследованиях экспрессию фермента, образующего АХ, холинацетилтрансферазы (ХАТ), использовали для изучения организации локальных холинергических цепей в дорсальном роге спинного мозга. Выраженная экспрессия ХАТ наблюдается в холинергических вставочных нейронах дорсального рога спинного мозга и в двигательных нейронах. В дополнение к распространенной (центральной) форме (цХАТ) описан также вариант с периферической экспрессией, образующийся за счет альтернативного сплайсинга (пХАТ), и полагают, что это основная форма, экспрессирующаяся в большинстве нейронов дорсального корешкового ганглия (ДКГ) и ядрах тройничного нерва (Bellier and Kimura, 2007; Matsumoto et al., 2007; Koga et al., 2013). В более недавних экспериментах использовались репортерные трансгенные мыши со специфической экспрессией усиленного зеленого флуоресцентного белка в холинергических нейронах (ХАТ-EGFP), что помогло получить подробные сведения о морфологии, нейрохимии и особенностях активации холинергических вставочных нейронов в дорсальном роге спинного мозга (Mesnage et al., 2011). Холинергические вставочные нейроны дорсального рога — популяция редко рассеянных клеток, посылающих длинные аксоны и удлинённые дендриты в ростокаудальную ось, тем самым связывая сеть холинергических процессов во внутренней пластинке II, ключевой для обработки ноцицептивной информации. Таким образом, хотя эти клетки относительно редкие и представляют собой главный источник АХ в дорсальном роге спинного мозга, они образуют контакты с большим числом нейронов и удачно расположены для сбора сегментарной информации. Важно, что эксперименты с совместным иммуногистохимическим мечением показали, что большинство этих клеток ГАМКергические и одновременно экспрессируют синтазу оксида азота, как у крыс, так и у мышей (Mesnage et al., 2011). Электрофизиологические исследования показали многократную спайковую активность в этих клетках (Mesnage et al., 2011), таким образом, они могут модулировать обработку ноцицептивной информации в нескольких сегментах, на которые они проецируются.

Значимость этих данных для высших млекопитающих, особенно в контексте обезболивания, подвергалась сомнению, так как исследования дают основания

полагать, что в спинном мозге обезьян эта популяция клеток отсутствует. Однако недавнее исследование с иммунологическим мечением ХАТ и световой и электронной микроскопией (ЭМ) показало наличие сети холинергических волокон, охватывающих пластины II–III спинного мозга у макак (Pawlowski et al., 2013). Все утолщения нейронов спинного мозга, экспрессирующих ХАТ, также показывали иммунологическую реакцию с ГАМК, таким образом, маловероятно, что они представляют собой первичные афферентные волокна или окончания преганглионарных автономных нейронов. Кроме того, утолщения образовали симметричные аксо-дендритные и иногда аксо-соматические синапсы на дорсальных нейронах спинного мозга, и некоторые также охватывали клубочки пресинаптических первичных афферентных окончаний, что согласуется с пресинаптической модуляцией первичной афферентной функции посред-

ством холинергической сигнализации (обсуждается ниже). Небольшое количество расширений также располагалось напротив отростков астроцитов, хотя функциональная значимость этого остается неясной. Таким образом, накопленные данные дают основания полагать, что важные морфологические свойства холинергических нейронов дорсального рога сходны у мышей, крыс и обезьян (Pawlowski et al., 2013). Интересно, что присутствие ХАТ-иммунореактивных волокон и тел нейронов в поверхностных пластинах спинного мозга описано у некоторых (но не у всех) людей (Gill et al., 2007).

Холинергическое действие на уровне дорсального рога спинного мозга

Ранние исследования показали тоническое холинергическое подавление передачи ноцицептивных импульсов в спинном мозге крыс (Zhuo and Gebhart,

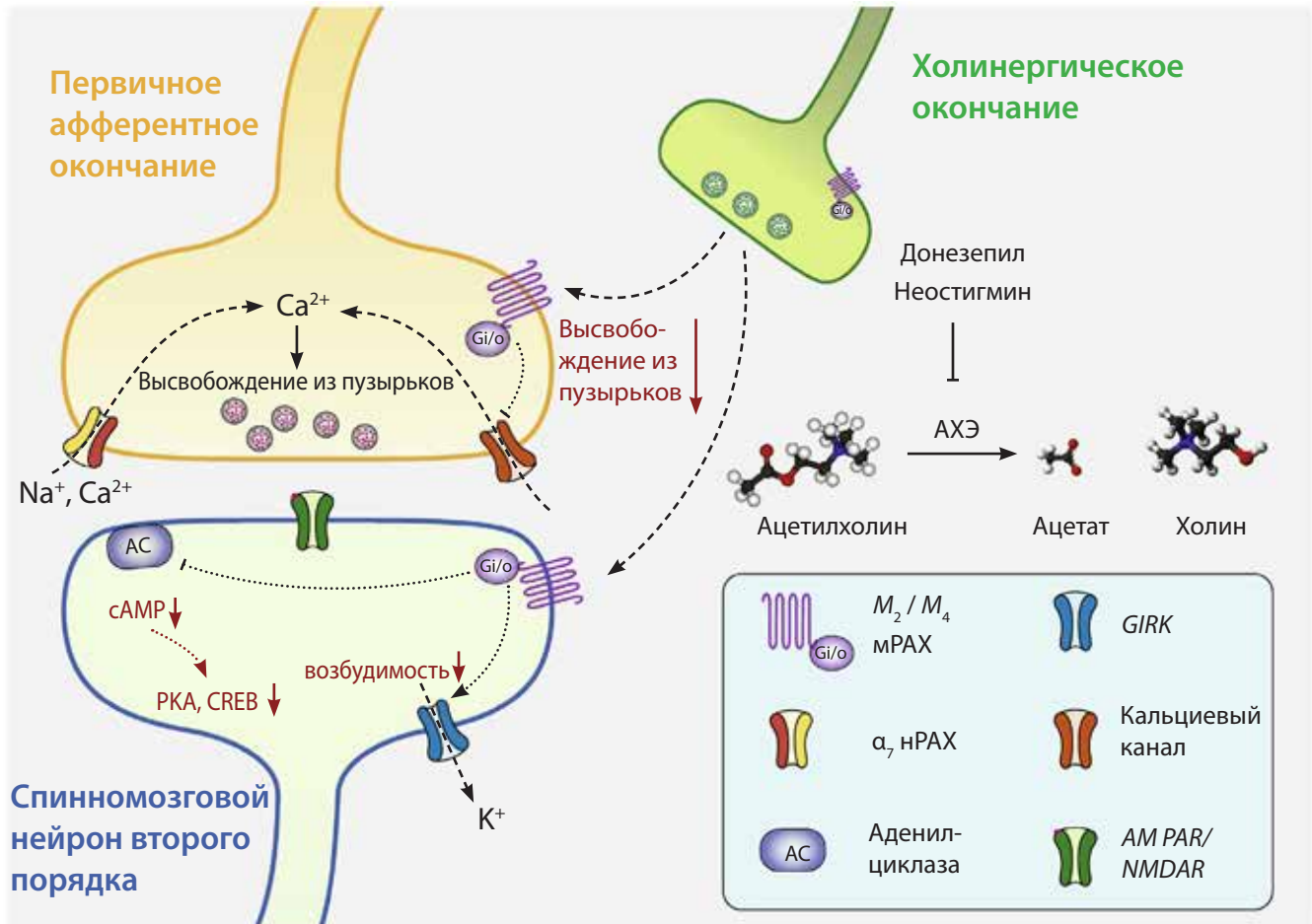


Рис. 2. Механизмы холинергической модуляции ноцицептивной передачи в спинном мозге. Холинергические нейроны (зеленые) в спинном мозге высвобождают АХ, действующий пресинаптически посредством мРАХ и регулирующий высвобождение глутамата из первичных афферентных нейронов (желтые). Показана экспрессия альфа7 нРАХ в первичных афферентных окончаниях, однако функции по-прежнему неизвестны. АХ снижает возбудимость спинномозговых нейронов второго порядка (синие) посредством активации M_2 и M_4 мРАХ и нисходящей активации калиевых каналов внутреннего выпрямления, связанных с G-белком (GIRK). АХ быстро разрушается АХЭ, следовательно, блокаторы АХЭ оказывают антиноцицептивное действие.

1991). Также предполагалось, что потеря этого холинергического тонуса в результате повреждения нервов лежит в основе обезболивающих эффектов экзогенных холинергических агонистов при невропатической боли (Rashid and Ueda, 2002; Matsumoto et al., 2007).

Имеется большой пласт доказательств, указывающих на важность мускариновой сигнализации для этих функций (Fiorino and Garcia-Guzman, 2012). Непосредственная активация мРАХ уменьшала боль как у грызунов, так и у людей, и наоборот, подавление мРАХ в спинном мозге индуцирует ноцицептивную гиперчувствительность. Однако нРАХ также участвуют в спинальной модуляции боли (см. Пресинаптическая холинергическая функция и рецепторы на первичных афферентных окончаниях ниже).

Сообщается, что спинномозговая блокада ГАМКергического торможения, а также антагонисты мускариновых рецепторов, обращают антиноцицептивные эффекты системного введения донепезила (Kimura et al., 2013); это дает основания полагать, что ГАМКергический компонент действует ниже мускариновых рецепторов, т. е. в клетках, которые являются мишенью холинергических нейронов. Также сообщается, что введение донепезила индуцирует высвобождение ГАМК (Kimura et al., 2013), таким образом, возможно, что тормозящее действие, приписываемое холинергическим нейронам, может быть опосредовано ГАМКергической сигнализацией.

До настоящего времени остается неясным, есть ли связь между этими наблюдениями и ГАМКергической природой большинства холинергических нейронов спинного мозга, то есть, влечет ли за собой аутокринная холинергическая сигнализация торможение за счет модуляции высвобождения ГАМК из холинергических нейронов.

Также сообщается, что интратекальное введение ингибиторов АХЭ, таких как неостигмин, снижает гиперчувствительность к воспалению, поддающуюся мускариновым антагонистам (Yoon et al., 2005). Эти эффекты в основном приписывают активации рецептора M_2 , и они не блокируются после блокады рецепторов M_1 или M_3 (Yoon et al., 2005). Действительно, анализ экспрессии показывает, что среди мускариновых рецепторов M_2 является основным подтипом мРАХ, экспрессирующихся в спинном мозге. Авторадиографические исследования показали значительное связывание с рецепторами M_2 , M_3 и M_4 в спинном мозге при лишь фоновом уровне связывания с рецептором M_1 (Hoglund and Baghdoyan, 1997). Недавние исследования с siR-NAs для специфического «выключения» определенных рецепторов в нейронах спинного мозга крыс *in vivo* подтвердили, что антиноцицепцию опосредуют преимущественно

рецепторы M_2 и M_4 , тогда как заметного участия рецепторов M_1 и M_3 не обнаружено (Cai et al., 2009). Однако следует отметить, что точные исходы фармакологических манипуляций с мускариновыми рецепторами сильно зависят от вида животных. В частности, Pan с сотрудниками хорошо описали видовые различия холинергической фармакологии между мышами и крысами (Cai et al., 2009; Chen et al., 2010).

Пресинаптическая холинергическая функция и рецепторы на первичных афферентных окончаниях

Значительную часть эффектов, описанных выше, можно приписать пресинаптическим холинергическим рецепторам. Публикации о природе холинергической модуляции несколько разделились, опубликованы противоречащие друг другу работы об усилении возбуждения или торможения ноцицептивной передачи (рис. 2).

Известно, что нРАХ экспрессируются в периферических чувствительных нейронах млекопитающих и переносятся в первичные афферентные окончания (Steen and Reeh, 1993; Lang et al., 2003); однако идентичность этих нРАХ до конца не выяснена. Субпопуляция нейронов в ДКГ экспрессирует α_7 -нРАХ и транспортирует их по аксонам в центральные окончания спинного мозга и на периферию. Кроме того, эти нейроны функционально реагируют на α_7 -селективные аллостерические модуляторы, такие как подъем концентрации кальция (Shelukhina et al., 2015) (рис. 2).

Функциональная значимость этих данных остается неясной. Путем записи на срезах спинного мозга новорожденных Genzen и McGehee обнаружили, что активация нРАХ экзогенными агонистами усиливает возбуждающую передачу в значительной пропорции нейронов дорсального рога спинного мозга посредством α_7 -нРАХ и рецепторов N-метил-D-аспартата. Описано как кратко-, так и долговременное усиление, что дает основания предполагать механизм экзогенной никотиновой гипералгезии. Важно, что эксперименты с ингибированием АХЭ подтверждают представление о сходной роли эндогенной сигнализации нРАХ.

Однако в экспериментах по измерению высвобождения глутамата или ноцицептивных пептидов из нейронов ДКГ Shelukhina с сотрудниками не смогли найти доказательств модуляции базального или вызванного высвобождения под действием агонистов нРАХ (Shelukhina et al., 2015). Парадоксально, что и гипер-, и анальгезию приписывают эффектам активации никотиновых рецепторов спинного мозга (Genzen and McGehee, 2003). Сообщалось, что в спинальной никотиновой анальгезии играет роль кратко- и долговременная модуляция ГАМКергической

передачи (Genzen and McGehee, 2005). Takeda et al. (2003) также сообщили о роли nPAX, кроме α_7 -nAChRs и $\alpha_4\beta_2$ -nPAX, в пресинаптическом усилении тормозящей передачи в дорсальном роге спинного мозга. И все же в других исследованиях показаны обезболивающие, антигипералгезивные и противовоспалительные эффекты агонистов α_7 -nPAX, которые приписывают активации периферических рецепторов (Matsumoto et al., 2007). Таким образом, точная роль никотиновой модуляции может различаться в зависимости от анатомической локализации, а также контекста, и заслуживает дальнейшего исследования.

Мускариновая модуляция ноцицептивной передачи в спинном мозге хорошо изучена. Электрофизиологические исследования показывают, что пресинаптические мускариновые рецепторы, экспрессирующиеся в ДКГ и ганглиях тройничного нерва, модулируют поступление первичной афферентной информации к нейронам дорсальных рогов спинного или продолговатого мозга, соответственно. У крыс постсинаптические токи возбуждения (ПСТВ), записанные в нейронах дорсального рога при электрической стимуляции тракта тройничного нерва, обратимо и дозо-зависимо ингибируются мускарином и АХ (Jeong et al., 2013). Мускариновые агонисты также повышают коэффициент парной стимуляции и снижают частоту миниатюрных ПСТВ, что указывает на снижение вероятности высвобождения глутамата к нейронам дорсальных рогов (Jeong et al., 2013; рис. 2). Сходные данные о мускариновой регуляции высвобождения глутамата в нейроны спинного мозга из первичных афферентных волокон и вставочных нейронов спинного мозга описаны Zhang et al. (Zhang et al., 2007).

Для изучения вклада разных подтипов мускариновых рецепторов использовались фармакологические препараты, а также мыши, нокаутные по одному или двум конкретным подтипам mPAX. Эти исследования показали, что активация рецепторов M_2 и M_4 подавляет поток возбуждающих синаптических импульсов от первичных афферентных нейронов в спинной мозг (Chen et al., 2014). Механистически полагают, что за это ответственно подавление потенциал-зависимых кальциевых каналов в первичных чувствительных нейронах, что объясняет подавляющее действие агонистов M_2/M_4 на моносинаптические и полисинаптические ПСТВ, вызываемые в нейронах спинного мозга стимуляцией дорсальных корешков (Chen et al., 2014; рис. 2). Рецепторы M_2 и M_4 экспрессируются в первичных афферентных окончаниях; подтип M_4 представляется особенно интересным в контексте хронической боли, так как его экспрессия усиливается при состояниях, сопровождающихся невропатической болью, таких

как диабетическая невропатия (Cao et al., 2011). Однако следует отметить, что еще одно исследование не обнаружило изменений экспрессии M_4 в спинном мозге животных с травмой спинномозгового нерва (Kang and Eisenach, 2003), указывая, что эти изменения могут зависеть от контекста и требуют дальнейшего изучения.

Подтипу M_5 приписывают более сложную роль в регулировке поступающей первичной афферентной информации: положительные эффекты, опосредованные напрямую M_5 при стимуляции первичных афферентных окончаний, сопровождаются предположительной отрицательной модуляцией посредством усиленного высвобождения глутамата из вставочных нейронов спинного мозга и последующей активации группы II/III метаболических рецепторов глутамата (mGluR) (Chen et al., 2014). Таким образом, последнее служит для ограничения чрезмерного поступления первичной афферентной информации в дорсальный рог спинного мозга.

Холинергическая сигнализация в ядрах ствола мозга и ее вклад в нисходящую модуляцию обработки ноцицептивной информации в спинном мозге

Супраспинальные центры, такие как серотонинергические ядра шва, адренергические центры в голубоватом ядре и ростровенральной части продолговатого мозга (РВПМ), играют ключевую роль в эндогенном контроле ноцицепции посредством нисходящей модуляции функции спинного мозга. Существуют данные, что никотиновая холинергическая сигнализация в ядрах ствола мозга стимулирует нисходящие тормозные пути (рис. 1) и опосредует антиноцицептивные эффекты посредством взаимодействий α_2 адренергических, 5-HT_{1C/2} и 5-HT₃ серотонинергических и M_2 холинергических рецепторов в поясничном отделе спинного мозга (Iwamoto and Marion, 1993).

Кроме того, недавно было показано, что введение агонистов nPAX в РВПМ вызывает антиноцицепцию у крыс, ранее не получавших препаратов, и обращает воспалительную гипералгезию посредством локальной активации $\alpha_4\beta_2$ -содержащих nPAX (и в меньшей степени α_7 -содержащих nPAX) в стволе мозга (Jareczek et al., 2017). Также предполагалось, что активация мускариновой сигнализации в ядре шва путем микроинъекции карбахола активирует нисходящее торможение (da Silva and Menescal-de-Oliveira, 2006).

В целом эта тема плохо изучена, и существует потребность в лучшем понимании того, каким образом супраспинальные холинергические пути регулируют восприятие боли и ее пластичность при патологических состояниях. Интересно, что недавнее исследова-

ние с вирусными метками на мышах ХАТ-Cre показало прямые проекции холинергических нейронов в ростральную вентролатеральную часть продолговатого мозга в пластинку III спинного мозга, что дает основания предполагать прямой нисходящий контроль передачи чувствительных импульсов холинергическими нейронами ствола мозга (Stornetta et al., 2013).

СУПРАСПИНАЛЬНАЯ МОДУЛЯЦИЯ

Практически все структуры головного мозга млекопитающих поддаются холинергической модуляции после получения или предоставления прямых холинергических импульсов. Холинергические агонисты вызывают устойчивое ослабление рефлексов при введении в желудочки мозга (Vierck et al., 2016). Показано, что ингибирование АХЭ физиостигмином, вводившимся в желудочки мозга, ослабляло как раннюю, так и позднюю фазы болевой реакции на формалин у грызунов (Mojtahedin et al., 2009). Таким образом, избирательная модуляция холинергической сигнализации в головном мозге влияет на ноцицепцию и боль.

Мускариновые рецепторы экспрессируются в головном мозге почти повсеместно. M_1 — наиболее обильный мРАХ в ЦНС, экспрессирующийся постсинаптически как в неокортиальных, как и в алло- и субкортикальных областях (Langmead et al., 2008). Полагают, что M_2 автоматически подавляет высвобождение АХ из холинергических окончаний по механизму отрицательной обратной связи, однако показано, что в двигательных нейронах ствола мозга около 30 % всего количества M_2 -белка располагается постсинаптически в глутаматергических синапсах (Langmead et al., 2008; Csaba et al., 2013). По сравнению с этим экспрессия рецепторов M_3 и M_5 значительно ниже, M_3 находится главным образом в нео- и аллокортексе, а экспрессия M_5 -тесно связана с черным веществом. M_4 -рецепторы в заметных количествах присутствуют в зонах полосатого тела, контролирующей дофаминергическую сигнализацию и передвижение (Gomez et al., 1999; Langmead et al., 2008). Хотя ранее показано, что мускариновая анальгетическая активность зависит главным образом от активации M_2 (Duttaroy et al., 2002), как фармакологическая блокада атропином, так и специфическое «выключение» гена M_1 способны блокировать этот обезболивающий эффект, что дает основания предполагать участие мРАХ как M_1 , так и M_2 -типа (Mojtahedin et al., 2009; Bartolini et al., 2011). Появление селективных мускариновых модуляторов дает дополнительные перспективы для медикаментозного облегчения боли (Fiorino and Garcia-Guzman, 2012).

Хотя массив опубликованных данных говорит в пользу антиноцицептивной роли холинергичес-

кой модуляции в головном мозге, парадоксально, что крупномасштабная холинергическая денервация коры после повреждений базальных отделов переднего мозга снижает уровень боли у крыс (Vierck et al., 2016). Это дает основания полагать, что различные локальные и далеко идущие холинергические пути могут модулировать обработку боли по-разному, таким образом, необходимы исследования, посвященные отдельным путям.

В целом, два типа холинергических нейронов, а именно, локальные вставочные нейроны и проекционные нейроны, посылают холинергическую информацию в разные области мозга, и их дифференциальное действие на области, связанные с болью, будут обсуждаться ниже. В противоположность большинству чувствительных форм, таких как зрение или слух, которые обрабатываются в соответствующих конкретных областях мозга, восприятие боли кодируется не исключительно в соматосенсорной коре. Вместо этого боль является результатом сетевой активности разных зон, связанных с чувствительными, когнитивными и эмоциональными функциями — ниже мы попытались представить обзор того, каким образом холинергическая модуляция влияет на некоторые важные области болевой сети.

Распределение холинергических нейронов и рецепторов

Вставочные нейроны полосатого тела. В отличие от других областей мозга, холинергические вставочные нейроны составляют до примерно 2 % популяции нейронов полосатого тела. Разряжаясь с частотой 5 Гц, эти нейроны создают холинергический тонус, ограниченный в пространстве и, в связи с высокой экспрессией АХЭ, во времени (Zhou et al., 2002). По данным литературы, эти холинергические вставочные нейроны полосатого тела получают втрое больше ГАМКергических афферентных импульсов, чем глутаминергические, что дает основания предполагать высокий уровень тонического торможения, который может дополнительно усилиться в ответ на изменение окружающей среды. (Gonzales and Smith, 2015).

Более ранние описания исследований с иммуногистохимическим окрашиванием ХАТ в головном мозге макаков дают основания предполагать, что высочайшей плотности холинергические вставочные нейроны достигают в вентральной части полосатого тела (Mesulam et al., 1984). Однако показано, что у людей ассоциативные дорсомедиальные области полосатого тела содержат значительно большую пропорцию ХАТ-положительных клеток, чем чувствительные дорсолатеральные и лимбические вентральные области, что говорит о значительных различиях

в холинергической сигнализации между функциональными областями полосатого тела (Bernacer et al., 2007). Роль холинергических вставочных нейронов полосатого тела подробно не изучалась в свете боли, однако взаимодействия между холинергической и дофаминергической сигнализацией в полосатом теле хорошо изучены. В срезах высвобождение дофамина снижается на 90 % при отсутствии поступающих холинергических импульсов. Показано, что этот эффект зависит от функциональной экспрессии субъединицы b_2 -нРАХ- (Zhou et al., 2001). Дофамин, в свою очередь, модулирует возбудимость холинергических вставочных нейронов за счет пресинаптического торможения посредством D2-рецепторов и постсинаптического возбуждения посредством D1-рецепторов (Pisani et al., 2000). Недавно было показано, что возбуждающее действие афферентных волокон коры и полосатого тела на дофаминергические нейроны зависит от нРАХ, содержащих субъединицу b_2 , что может стать моделью холинергической модуляции. Глутаматергические афферентные волокна в этих областях возбуждают холинергические вставочные нейроны полосатого тела, что, в свою очередь, способствует высвобождению дофамина из дофаминергических клеток, экспрессирующих нРАХ (Kosillo et al., 2016).

Изучение роли холинергических вставочных нейронов применительно к боли представляет огромный интерес, особенно после обнаружения резких изменений в дофаминергических цепях полосатого тела при состояниях с хронической болью при помощи позитронной эмиссионной томографии (Hagelberg et al., 2004; Martikainen et al., 2015).

Проекционные нейроны. Кортикальные и подкорковые области мозга получают холинергические импульсы от вставочных нейронов базального отдела переднего мозга. С тех пор, как Reil впервые описал их как «безымянное мозговое вещество» в начале 19 века, точная природа холинергических проекционных нейронов БПМ очень активно обсуждалась (Liu et al., 2015). Исследования с ретроградным мечением позволили выяснить природу четырех rostrocaudальных популяций холинергических проекционных нейронов, отличающихся друг от друга, но частично перекрывающихся: Ch1-Ch4. Группы Ch1 и Ch² проецируются в гиппокамповую формацию, тогда как Ch³ иннервирует обонятельную кору. Популяция Ch4 в значительной мере совпадает с более традиционным термином «базальное ядро Мейнхерта» и дает начало проекциям в высшие области коры. В пределах Ch4 проекции организованы топографически, более латерально расположенные тела посылают проекции в латеральные корковые области (Wu et al., 2014; Liu et al., 2015). Ретроградное ме-

чение слуховой и соматосенсорной коры показало еще более высокий уровень организации с частично перекрывающимися, и все же в значительной степени разделенными, популяциями базальных отделов переднего мозга, проецирующимися в два отдела коры (Chaves-Coira et al., 2016).

Холинергические проекционные нейроны — наиболее разветвленные из известных нервных клеток. Мечение отдельных нейронов показало, что ответвления аксонов у мышей имеют длину более 50 см, что соответствует примерно 100 м (!) у людей. Следовательно, отдельные нейроны могут модулировать целые нейронные сети, как необходимо для тонкой настройки крупных сетей (Wu et al., 2014). Плотность холинергических окончаний относительно стабильна в разных областях коры, однако существуют различия в распределении пластин. Например, в зрительной коре слой IV получает наибольшее количество холинергических импульсов, тогда как в сенсомоторных зонах наибольшая плотность окончаний наблюдается в слоях I и V и наименьшая — в слое IV (Eckenstein et al., 1988).

При оптогенетической стимуляции базальных холинергических нейронов переднего мозга можно наблюдать сильное нарушение потенциалов кортикального поля в соответствующих областях-мишенях, что сопровождается значительным повышением амплитуды вызванных потенциалов (Chaves-Coira et al., 2016). Холинергические афферентные волокна также по-разному воздействуют на подтипы ГАМКергических вставочных нейронов коры, содержащие парвальбумин (PV), соматостатин (SOM) и вазоактивный кишечный пептид (VIP) (Poorthuis et al., 2014).

Отслеживание поступающих транссинаптических импульсов показало, что нейроны базальных отделов переднего мозга сами получают самые разнообразные импульсы от почти всех областей мозга. Таким образом, возможно, что поступающая информация из разных областей, связанных с болью, таких как островковая кора, центральное миндалевидное тело и средний мозг, например, РВПМ или околоводопроводное серое вещество (ОВСВ), также опосредует нейропластические изменения в базальных проекциях переднего мозга (Hu et al., 2016). Это интересная возможность, которую все еще предстоит изучить при разных состояниях, сопровождающихся хронической болью.

Модуляция первичной сенсорной коры за счет холинергической передачи

Показано, что холинергическая передача повышает интенсивность вызванных потенциалов в соматосенсорной коре, однако влияние холинергической модуляции на изменения, наблюдаемые при хрониче-

ческих болезненных состояниях, специально не изучалось (Donoghue and Carroll, 1987). Плотная холинергическая иннервация от базальных отделов переднего мозга, берущая начало большей частью в области диагональной полоски Брока, качественно усиливает неокортикальное кодирование, что часто изображается как улучшенное соотношение сигнала к шуму, посредством ряда механизмов, как описано ниже (Chaves-Coira et al., 2016).

При воздействии тактильным раздражителем «отвлечение» путем одновременного воздействия разными раздражителями на разные участки может уменьшить реакцию коры на первый раздражитель — явление, известное как «сенсорный конфликт».

В области сенсорной коры, иннервирующей тазовые конечности, это явление уменьшалось после абляции холинергических афферентных волокон 192 IgG сапорином, либо путем фармакологической блокады мускариновых рецепторов, указывая, что холинергические проекции из базальных отделов переднего мозга в соматосенсорную кору вносят важный вклад в сенсорный конфликт посредством сигнализации mPAC (Alenda and Nunez, 2004, 2007).

На уровне сетей предложены три основных пути модуляции, лежащих в основе повышения соотношения сигнала и шума: Во-первых, холинергические афферентные волокна базальной части активируют вставочные нейроны слоя I и II/III, не содержащие парвальбумин, посредством не-a₇-nPAC. Это, в свою очередь, тормозит локальные тормозные вставочные нейроны, содержащие парвальбумин и соматостатин, уменьшая общее поступление тормозных импульсов в пирамидные клетки и приводя к повышению возбудимости (Brombas et al., 2014; Hedrick and Waters, 2015). Во-вторых, АХ активирует тормозные mPAC на окончаниях пирамидного слоя IV, ослабляя сообщение в пределах коры и, следовательно, «фоновый шум» (Eggermann and Feldmeyer, 2009). В-третьих, начальное высвобождение глутамина из таламокортикальных афферентных волокон в IV слой усиливается посредством пресинаптических b₂-nPAC, что усиливая поступающий сигнал (Disney et al., 2007; Hedrick and Waters, 2015).

Кроме того, сообщалось, что АХ может непосредственно стимулировать неокортикальные пирамидные нейроны в зависимости от слоя посредством nPAC, при этом в слое V реакция наиболее выраженная (Hedrick and Waters, 2015). В противоположность этому, опосредованное M₄ прямое торможение звездчатых нейронов, получающих импульсы от таламуса и коры, также описано в сенсорной коре крыс (Eggermann and Feldmeyer, 2009; Picciotto et al., 2012). Кроме того, то, оказывает ли фактически активация M₁ деполяризующее или гиперполяризующее дей-

ствие, зависит от состояния запасов кальция в клетке, что дает основания предполагать различное действие АХ на возбудимость в зависимости от состояния возбуждения нейронов (Picciotto et al., 2012). Возможно, таким частично конфликтующим дифференциальным эффектам способствует экспериментальный подход с электростимуляцией, часто применяющийся в большинстве исследований. Более новые хемогенетические и оптогенетические подходы, направленные на генетически определенные субпопуляции, позволят исследователям расшифровать лежащие в основе схемы, опосредующие дифференциальные эффекты АХ с большей точностью.

Структурные и функциональные нейропластические процессы — основа способности нервной системы приспосабливаться к изменяющейся окружающей среде. Тогда как неадекватная структурная пластичность активно исследовалась, клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе этого явления при болезненных состояниях, и особенно при хронической боли, остаются «черным ящиком» в области исследований боли (обзор см. в работе Kuner and Flor, 2017). Полагают, что холинергическая система играет основную роль как в функциональных аспектах, так и в структурных изменениях. В связи с упомянутым ранее повышением соотношения сигнала и шума, холинергическая модуляция продлевала активность совокупности нейронов, вызванную поступающей из таламуса информацией, при этом снижая фоновую активацию первичных соматосенсорных нейронов (Runfeldt et al., 2014). Структурная пластичность, по-видимому, также сильно зависит от холинергической модуляции. В простой модели сенсорной депривации крысам обрезают вибриссы и измеряют быстрое расширение колонок неокортекса, все еще участвующих в иннервации зон депривации. Такая реорганизация сильно снижается у животных с избирательным повреждением холинергических нейронов базальных отделов переднего мозга (Sachdev et al., 1998; Zhu and Waite, 1998).

Взаимно, изменения в сенсорной реорганизации также моделируют холинергические проекции. Например, у крыс с денервацией из-за повреждения тройничного нерва, в дополнение к резкому снижению концентрации АХ в соответствующих областях сенсорной коры, наблюдалась физическая ретракция нейронов базальных областей переднего мозга. Тогда как падения концентрации АХ можно было избежать непрерывной искусственной стимуляцией культи нерва после пересечения, ретракция холинергических аксонов в сенсорной коре оставалась неизменной. Поскольку нейроны базальных отделов переднего мозга, как сообщается, не получают прямой сенсорной информации, эти данные дают осно-

вания предполагать обоюдный кортико-базальный путь, по которому области коры в некоторой степени автоматически регулируют количество получаемых холинергических импульсов (Herrera-Rincon and Panetsos, 2014). Точные механизмы динамических изменений этого взаимоотношения при переходе боли в хроническую форму и других чувствительных нарушений заслуживают тщательного исследования.

Холинергическая модуляция островковой коры при болезненных состояниях

Островковая кора играет многофункциональную роль там, где внутренние механизмы мозга пересекаются с внешней средой. Нейроанатомически это отражается в обширных обоюдных связях между сенсомоторной корой, а также ядрами лимбической системы, связанными с эмоциями. Нарушение обработки информации в островке выявлено у пациентов с чувствительными нарушениями, а также галлюцинациями в связи с шизофренией (Wylie and Tregellas, 2010). Что касается боли, исследования методами визуальной диагностики показывают, что физические свойства, такие как интенсивность и местоположение болезненного раздражителя, обрабатываются в задней островковой коре, с последующей эмоциональной оценкой в передней части. (Frot et al., 2014; Segerdahl et al., 2015).

Показано, что у крыс при невропатической боли сильно активируется экспрессия тормозных mPAC типа M_2 . Локальная активация мускариновых рецепторов оксотренином, а также системным донепезилом, индуцировала выраженную анальгезию на поздней стадии невропатической боли. Подобным образом, обезболивающее действие системной формы донепезила можно частично обратить местным применением M_2 -антагониста метоктрамина. Ни донепезил, ни оксотренин не влиял на исходную чувствительность. Эти результаты дают основания полагать, что островок подвергается сенсibilизации к воздействию АХ при патологических состояниях, хотя функциональное значение этих данных необходимо изучить дополнительно (Ferrier et al., 2015).

Холинергическая модуляция миндалевидного тела

Миндалевидное тело, расположенное в височной доле, активно изучалось в связи с ролью в обработке эмоций, особенно в контексте страха и боли. Исследования людей методами визуальной диагностики показали, что боль, как многомерное ощущение, также гарантированно активирует эту область (Simons et al., 2014). В нескольких экспериментах на грызунах с моделированием хронической боли описана нейропластическая реорганизация миндалевидного

тела (Neugebauer, 2007; Simons et al., 2014). Показано, что поступающие холинергические импульсы модулируют облегчение синаптической передачи и повышение возбудимости, связанное с памятью страха, в базолатеральной части миндалевидного тела, что ведет к более медленному затуханию заученного страха. Кроме того, показано, что эндогенный АХ необходим для начального заучивания страха (Jiang et al., 2016). Это отличается от более ранних публикаций, в которых поступающие холинергические импульсы усиливали ГАМКергическое торможение посредством α_7 -nPAC и, следовательно, уменьшали общую возбудимость (Unal et al., 2015). За счет этих обоюдных связей с нисходящей модулирующей системой миндалевидное тело может дополнительно индуцировать резкую анальгезию в зависимости от обстановки в состояниях страха или стресса (Neugebauer et al., 2004). У морских свинок холинергическая стимуляция инъекцией карбахола в центральное ядро миндалевидного тела (ЦЯМТ) индуцировала антиноцицепцию в зависимости от mPAC и опиоидных рецепторов, и этот эффект можно было обратить блокадой пути, соединяющего ЦЯМТ с вентролатеральным околосредовым серым веществом (Leite-Panissi et al., 2003, 2004).

Дальнейшее исследование этих расходящихся данных станет ключом к пониманию не только страха, но и компонента отвращения, связанных с болью, и обоюдных взаимодействий между страхом и чувствительностью к боли, наблюдаемых при хронических болезненных состояниях.

Холинергическая модуляция в предлобной коре

Холинергическая модуляция в предлобной коре широко изучалась в контексте внимания и нормальных когнитивных функций (обзор см. в работе Bloem et al., 2014). Однако эта структура также играет важную роль в обработке боли. У здоровых взрослых электрические колебания от 20 до 80 Гц (колебания в γ -диапазоне; КГД) часто рассматриваются в качестве показателя синхронности коры, лежащие в основе когнитивных задач, таких как формирование памяти. В первичной соматосенсорной коре КГД напрямую коррелируют с кодированием интенсивности боли (Zhang et al., 2012). Недавно также обнаружено, что КГД кодируют восприятие тонической боли в медиальной предлобной коре человека (мПЛК) (Schulz et al., 2015).

Полагают, что синхронизация пирамидных нейронов ГАМКергическими вставочными нейронами парвальбуминового типа представляет собой клеточную основу генерации КГД (Cardin et al., 2009; Kim et al., 2015). Интересно, что в экспериментах с записью

со срезов первичной соматосенсорной коры карбахол вызывал КГД только в сочетании с каинатом (Buhl et al., 1998). Однако в срезах мПЛК нанесения одного карбахола было достаточно для вызывания и поддержания КГД, что дает основания предполагать разные способы действия при холинергической модуляции колебательной активности (Pafundo et al., 2013). Так как сети, лежащие в основе холинергической модуляции КГД, точно не изучены, исследование этой темы будет очень интересно для понимания боли, учитывая предполагаемую важность КГД в восприятии боли (Zhang et al., 2012; Schulz et al., 2015).

При состояниях с невропатической болью мПЛК — одна из областей, которая постоянно дезактивирована. Полагают, что это явление зависит от поступления глутаматергических импульсов от миндалевидного тела, способствующих тоническому торможению активности мПЛК ГАМКергическими вставочными нейронами (Ji and Neugebauer, 2011). Интересно, что никотиновая стимуляция локальных тормозных вставочных нейронов в мПЛК также может уменьшить общий объем исходящих импульсов мПЛК в кратковременной перспективе (Bloem et al., 2014). Однако совсем недавно было показано, что интернализация мускариновых рецепторов M_1 в слое V нейронов мПЛК также связана со снижением их возбудимости. Все эти данные в сочетании подразумевают, что кроме ГАМКергического пути миндалевидное тело — вставочный нейрон мПЛК, в основе инактивации мПЛК при состояниях с невропатической болью лежат холинергические механизмы, как минимум частично (Radzicki et al., 2017).

Холинергическая модуляция в передней поясной коре

Передняя поясная кора (ППК) — одна из областей мозга с наиболее постоянной и сильной активацией при боли, которая, как сообщается, обладает значительной пластичностью у пациентов, страдающих хронической болью (Bliss et al., 2016). ППК приписывают как появление болевых ощущений, так и чувствительную обработку боли.

Недавно было показано, что фармакологическая стимуляция M_1 -мРАХ в ППК крыс оказывает обезболивающее действие у животных, ранее не получавших препаратов, за счет повышения частоты и амплитуды опосредованных ГАМК_A тормозных постсинаптических токов (Koga et al., 2017). Механистически остается неясным, играет ли опосредованная M_1 постсинаптическая модуляция, описанная в дополнение к пресинаптической регуляции высвобождения ГАМК из тормозных вставочных нейронов (Dominguez et al., 2014; Koga et al., 2017), также роль в модуляции боли.

Литература

1. Albuquerque EX, Pereira EFR, Alkondon M, Rogers SW (2009) Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 89:73–120.
2. Alenda A, Nunˆ ez A (2004) Sensory-interference in rat primary somatosensory cortical neurons. *Eur J Neurosci* 19:766–770.
3. Alenda A, Nunˆ ez A (2007) Cholinergic modulation of sensory interference in rat primary somatosensory cortical neurons. *Brain Res* 1133:158–167.
4. Bajic D, Soiza-Reilly M, Spalding AL, Berde CB, Commons KG (2015) Endogenous cholinergic neurotransmission contributes to behavioral sensitization to morphine. *PLoS ONE* 10.
5. Bartolini A, Cesare Mannelli LD, Ghelardini C (2011) Analgesic and antineuropathic drugs acting through central cholinergic mechanisms. *Recent Patents CNS Drug Discov* 6:119–140.
6. Basile AS, Fedorova I, Zapata A, Liu X, Shippenberg T, Duttaroy A, Yamada M, Wess J (2002) Deletion of the M_5 muscarinic acetylcholine receptor attenuates morphine reinforcement and withdrawal but not morphine analgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:11452–11457.
7. Basnet A, Butler S, Honorer PH, Butler M, Gordh TE, Kristensen K, Bjerrum OJ (2014) Donepezil provides positive effects to patients treated with gabapentin for neuropathic pain: an exploratory study. *Acta Anaesthesiol Scand* 58:61–73.
8. Bellier J-P, Kimura H (2007) Acetylcholine synthesis by choline acetyltransferase of a peripheral type as demonstrated in adult rat dorsal root ganglion. *J Neurochem* 101:1607–1618.
9. Bernarˆ cer J, Prensa L, Gimerˆ nez-Amaya JM (2007) Cholinergic interneurons are differentially distributed in the human striatum. *PLoS ONE* 2: e1174.
10. Bianchi C, Siniscalchi A, Beani L (1990) 5-HT_{1A} agonists increase and 5-HT₃ agonists decrease acetylcholine efflux from the cerebral cortex of freely-moving guinea-pigs. *Br J Pharmacol* 101:448–452.
11. Bliss TVP, Collingridge GL, Kaang B-K, Zhuo M (2016) Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 17:485–496.
12. Bloem B, Poorthuis RB, Mansvelder HD (2014) Cholinergic modulation of the medial prefrontal cortex: the role of nicotinic receptors in attention and regulation of neuronal activity. *Front Neural Circuits* 8.
13. Brombas A, Fletcher LN, Williams SR (2014) Activity-dependent modulation of layer 1 inhibitory neocortical circuits by acetylcholine. *J Neurosci* 34:1932–1941.
14. Buhl EH, Tamarˆ s G, Fisahn A (1998) Cholinergic activation and tonic excitation induce persistent gamma oscillations in mouse somatosensory cortex in vitro. *J Physiol* 513:117–126.
15. Cai Y-Q, Chen S-R, Han H-D, Sood AK, Lopez-Berestein G, Pan H-L (2009) Role of M_2 , M_3 , and M_4 muscarinic receptor subtypes in the spinal cholinergic control of nociception revealed using siRNA in rats. *J Neurochem* 111:1000–1010.
16. Cao X-H, Byun HS, Chen S-R, Pan H-L (2011) Diabetic neuropathy enhances voltage-activated Ca^{2+} channel activity and its control by M_4 muscarinic receptors in primary sensory neurons. *J Neurochem* 119:594–603.
17. Cardin JA, Carlerˆ n M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K, Tsai L-H, Moore CI (2009) Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 459:663–667.
18. Chaves-Coira I, Barros-Zulaica N, Rodrigo-Angulo M, Nurˆ n ez Ar (2016) Modulation of specific sensory cortical areas by segregated basal forebrain cholinergic neurons demonstrated by neuronal tracing and optogenetic stimulation in mice. *Front Neural Circuits* 10.
19. Chen S-R, Chen H, Yuan W-X, Wess J, Pan H-L (2010) Dynamic control of glutamatergic synaptic input in the spinal cord by muscarinic receptor subtypes defined using knockout mice. *J Biol Chem* 285:40427–40437.
20. Chen S-R, Chen H, Yuan W-X, Wess J, Pan H-L (2014) Differential regulation of primary afferent input to spinal cord by muscarinic receptor subtypes delineated using knockout mice. *J Biol Chem* 289:14321–14330.
21. Chen SR, Pan HL (2001) Spinal endogenous acetylcholine contributes to the analgesic effect of systemic morphine in rats. *Anesthesiology* 95:525–530.
22. Chen Z-X, Zhang H-L, Gu Z-L, Chen B-W, Han R, Reid PF, Raymond LN, Qin Z-H (2006) A long-form alpha-neurotoxin from cobra venom produces potent opioid-independent analgesia. *Acta Pharmacol Sin* 27:402–408.
23. Chiari A, Tobin JR, Pan H-L, Hood DD, Eisenach JC (1999) Sex differences in cholinergic analgesia I a supplemental nicotinic mechanism in normal females. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol* 91:1447.
24. Csaba Z, Krejci E, Bernard V (2013) Postsynaptic muscarinic m^2 receptors at cholinergic and glutamatergic synapses of mouse brainstem motoneurons. *J Comp Neurol* 521: 2008–2024.
25. Cucchiaro G, Xiao Y, Gonzalez-Sulser A, Kellar KJ (2008) Analgesic effects of Sazetidine-A, a new nicotinic cholinergic drug. *Anesthesiology* 109:512–519. da Silva LFS, Menescal-de-Oliveira L (2006) Cholinergic modulation of tonic immobility and nociception in the NRM of guinea pig. *Physiol Behav* 87:821–827.
26. Dani JA (2015) Neuronal nicotinic acetylcholine receptor structure and function and response to nicotine. *Int Rev Neurobiol* 124:3–19.

Полный список литературы см. на сайте logospress.ru

Клиническая значимость холинергической сигнализации для терапии боли

(реферативный перевод)

Paul V. Naser, Rohini Kuner

Хроническая боль остается одной из основных проблем современной медицины [1]. Многие болезненные патологии в настоящее время неизлечимы, так как доступные способы лечения недостаточно эффективны, либо их использование вызывает инвалидизирующие побочные явления. У пациентов, страдающих от хронической боли, выявлено несколько отклонений ноцицепции и чувствительности к боли от нормы, в том числе гипералгезия (повышенная чувствительность к болевым раздражителям), аллодиния (боль в ответ на нормальные безвредные раздражители), дизестезии (аномальные ощущения, часто неприятные ощущения от прикосновения), парестезии (ощущение покалывания, пощипывания, щекотки, онемения, жжения, «уколов булавками») и спонтанно возникающая боль. Несмотря на значительный прогресс, механизмы, лежащие в основе многих нарушений с хронической болью, недостаточно поняты, и до сих пор ведется поиск новых способов лечения.

Вклад холинергических механизмов спинного мозга в обезболивание, вызываемое разными препаратами/лечением

Модуляция боли под действием ацетилхолина (АХ) у людей подтверждена и стала поводом к все более широкому применению эпидуральных инъекций ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как неостигмин, для обезболивания в послеоперационный период и во время родов. Кроме того, показано, что эндогенная холинергическая система спинного мозга играет роль в действии обезболивающих средств, применяющихся в клинической практике, таких как морфин и клонидин, которые активируют α_2 -адренергические рецепторы [2]. В экспериментах

на животных с моделированием невропатической боли высказано предположение, что обезболивание, возникающее при стимуляции α_2 -адренорецепторов, включает стимуляцию высвобождения ацетилхолина в спинном мозге, в противоположность подавлению высвобождения ацетилхолина адренергическими сигналами при нормальных обстоятельствах [3]. Кроме того, сейчас появляется все больше работ, описывающих роль холинергических механизмов в обезболивании терапии или манипуляциях (табл.). Так, предполагают, что обезболивающее действие габапентина, ключевого препарата, применяющегося при различных формах невропатической боли, обусловлено высвобождением АХ в спинном мозге [4, 5]. Обезболивающее действие габапентина, вводимого внутрь или в желудочек мозга, можно обратить спинальной блокадой мускариновых рецепторов [5]. Также показано, что одновременное введение до-непрезила и габапентина оказывает синергическое действие у пациентов с невропатической болью [6]. Кроме того, препараты с совершенно разными мишенями, такие как, помимо прочих, силденафил (ингибитор фосфодиэстеразы), мелатонин (участвующий в регуляции циклов сна и бодрствования), никотин (при курении) связаны с высвобождением АХ в спинном мозге. Высказано предположение, что страдающие хронической болью курят табак, чтобы получить облегчение [7].

Интересно, что электрическая стимуляция спинного мозга (ССМ), которая применяется при хронической не поддающейся лечению боли и оказывает благоприятное действие на чувствительный, двигательный и сосудистый компоненты хронических нарушений, сопровождающихся невропатической болью, может включать активацию тормозных ГАМКергических и холинергических вставочных

нейронов спинного мозга, как было предложено недавно [8]. У крыс с невропатией интратекальное введение агониста α_2 -адренорецептора, клонидина, индуцирующего высвобождение АХ в дорсальном роге спинного мозга, потенцирует обезболивание, индуцируемое ССМ. Соответственно, ССМ избирательно повышает концентрацию АХ в спинном мозге крыс, которые благоприятно отвечают на ССМ, и антиноцицептивное действие ССМ можно обратить ингибированием мускариновых, но не никотиновых рецепторов спинного мозга [9].

Вклад холинергических механизмов головного мозга в обезболивание, вызываемое разными препаратами/лечением

В дополнение к вышеупомянутым обезболивающим эффектам за счет прямого модулирования холинергической системы, обсуждающихся ниже, некоторые нетрадиционные методы лечения, по-видимому, частично зависят от холинергических механизмов. Например, показано, что антиноцицептивный эффект кофеина зависит от холинергической неопиоидергической передачи, чувствительной к блокаде холинергическими антагонистами, но не налоксоном, что дает основания предполагать усиление холинергической передачи в основе этого явления [10]. Кроме того, также полагают, что серотонинергическая сигнализация непосредственно модулирует поступление холинергических импульсов из проекционных нейронов в коре, о чем свидетельствует резкое повышение концентрации АХ под действием 5-НТ_{1А} и снижение под действием агонистов 5-НТ₃ [11]. Кроме того, агонисты 5-НТ₄ оказывают обезболивающее действие, зависимое от АХ, что дает основания предполагать тесную взаимосвязь между триптаминергической и холинергической системами в мозге [12].

В основном полагают, что стрессовая анальгезия опосредована опиоидергическими цепями. Однако показано, что обезболивающий эффект холодной воды у крыс модулирует концентрацию АХ в коре по иным механизмам, чем прямое воздействие морфина, что дает основания предполагать параллельный способ действия [13].

Холинергические-опиоидергические взаимодействия

Взаимодействия с опиоидергическими путями — один из аспектов холинергической сигнализации при боли, очень интересных с научной точки зрения и наиболее значимых клинически. Взаимодействия между опиоидергическими и холинергическими механизмами возникают в разных путях в центральной нервной системе. Опиоидергические-холинергиче-

Таблица. Список обезболивающих препаратов/методов лечения, в которых предположительно участвуют холинергические рецепторы/сигнализация/пути

Препарат/метод лечения	Ссылка
<i>Действие в головном мозге</i>	
Морфин	[13]
Отмена морфина	[14]
Кофеин	[10]
Агонисты 5НТ	[11, 12]
Габапентин	[15, 5]
Стрессовая анальгезия	[13]
<i>Действие в спинном мозге</i>	
Донепезил	[5]
Габапентин	[15, 5]
Габапентин + донепезил	[5]
Клонидин	Напр., [2]
Никотин	[7]
Опиоиды	[16]
Стимуляция спинного мозга (ССМ)	[9, 8]
ССМ + клонидин	[9]
Силденафил	[17]
Мелатонин	[18]
Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты	[19]
Натуральные растительные продукты и животные токсины (например, кобротоксин и кобротоксин) с обезболивающим действием	[20]

ские взаимодействия обоюдные по своей природе, что влияет на действие и эффективность как опиоидов, так и холиномиметиков, и были открыты уже в начале 1970 гг. Было обнаружено, что морфин повышает концентрацию АХ в полосатом теле мышей в дозах, вызывающих обезболивание, и во временных рамках, соответствующих обезболивающему действию (напр., [21]). В противоположность этому, влияние на концентрации эпинефрина и дофамина при этих дозах было незначимым, что дает основания предполагать вклад в основном холинергических механизмов в опиоидную анальгезию. Последующие фармакологические исследования показали, что совместное введение ингибиторов АХ может усиливать опиоидную анальгезию.

Относительный вклад никотиновых и мускариновых рецепторов в холинергическую модуляцию опиоидной анальгезии обсуждается. Некоторые

исследования дают основания полагать, что никотиновые рецепторы в прилежащем ядре играют важную роль в опиоидной анальгезии у крыс, ранее не получавших никотин, и что эта роль ослабляется при состоянии зависимости от никотина [22]. Другие авторы не обнаружили роли холинергической никотиновой передачи в антиноцицептивных эффектах кратковременного введения морфина или развитии толерантности к морфину (например, [23]). Недавно было обнаружено, что антагонисты мускариновых холинергических рецепторов, но не никотиновых холинергических рецепторов, обращают усиливающий эффект ингибиторов АХЭ при опиоидном обезболивании [24]. В исследовании на нокаутных мышцах сообщается, что активность рецептора M_5 модулирует реакцию поощрения и отмены морфина, но не его обезболивающую эффективность, таким образом, возможно, что модуляторы M_5 можно использовать для лечения зависимости от морфина [25]. В целом, имеющаяся литература дает основания предполагать разный вклад никотиновой и мускариновой сигнализации в механизмы поощрения/зависимости от морфина и механизмы обезболивания/ толерантности к обезболивающему действию. Проблемы со специфичностью и отсутствие избирательности действия на отдельные пути и цепи ограничивает наше текущее понимание этих критических вопросов. Это дополнительно осложняется данными исследований, говорящих о непосредственном связывании морфина и нескольких опиоидергических препаратов с АХ и отрицательной модуляции его активности [26]. Кроме того, сообщается, что разные опиоиды имеют много общих структурных элементов с лекарствами, действующими как аллостерические потенцирующие лиганды $nAChR$ [26].

И наоборот, опиоидергические механизмы также изменяют реакции на никотиновые препараты. Таким образом, взаимодействия не только влияют на обезбоживание и толерантность к обезболивающему действию, но и, вероятно, опосредуют перекрестную зависимость от опиоидов и никотина. В клинической практике среди пациентов с хронической болью распространено применение продуктов никотина и опиоидных анальгетиков [7], и курильщикам чаще назначают опиоиды [27]. Исследования показывают, что курение табака также является сильным прогностическим показателем риска немедицинского использования рецептурных опиоидов [27]. Таким образом, опиоидергические-холинергические взаимодействия не только способствуют терапевтическому применению и эффективности опиоидов и холинергических препаратов, но также и являются осложняющим фактором злоупотребления, зависимости и толерантности к препаратам.

До настоящего времени большинство исследований было посвящено фармакологическим манипуляциям, которым не хватает клеточной специфичности, тогда как пути и цепи, лежащие в основе полезных терапевтических, а также вредных эффектов опиоидергических-холинергических взаимодействий не изучались широко.

Небольшое число исследований посвящено областям мозга, играющим роль в эффектах опиоидов и никотина при механизмах поощрения и зависимости. Недавно было описано, что длительное введение морфина усиливает кругооборот холинергической передачи влатеродорсальном покрышечном ядре (ЛДПЯ)/ педункулопонтном покрышечном ядре — известно, что нейроны в этой области посылают только холинергические (возбуждающие) импульсы в дофаминергические нейроны вентральной покрышечной области (ВПО), которые в свою очередь проецируются в прилежащее ядро [23]. Предполагают, что это путь, опосредующий влияние холинергической передачи на мотивированное поведение, пути поощрения и зависимости. Однако возможна также роль нескольких других областей и путей. Например, морфин изменяет активность локальных холинергических вставочных нейронов в прилежащем ядре и полосатом теле; соответственно, предполагают, что усиление локальной холинергической передачи в прилежащем ядре подавляет развитие зависимости от морфина. Таким образом, холинергическая система может оказывать сложное и противоположное влияние на развитие зависимости к морфину, что, вероятно, связано с участием разных областей мозга [23].

Важно, что цепи, опосредующие сложное влияние холинергической передачи на опиоидную анальгезию, поведенческую сенсibilизацию и толерантность к антиноцицептивному действию, еще предстоит изучить подробно. Сообщается, что холинергические нейроны в ЛДПЯ/педункулопонтном покрышечном ядре модулируют поведенческую (локомоторную) сенсibilизацию к морфину, однако не влияет на острую антиноцицепцию или толерантность к обезболивающему действию, что, вероятно, зависит от участия нисходящих модулирующих систем [23]. Также описана модуляция опиоидергических нейронов спинного мозга под действием АХ. Кроме того, повышенная концентрация АХ в спинном мозге повышает концентрацию L-энкефалина, b-эндорфина и динорфина A1–13, тогда как ингибирование мускариновых рецепторов в спинном мозге снижает концентрацию этих опиоидных пептидов у крыс [28]. Интересно, что одна область, не получившая должного внимания — базальное ядро Мейнерта, являющееся ключевым

источником холинергических импульсов в кору. Хотя ранние исследования показали, что повреждение базального ядра Мейнерта изменяет распределение опиоидных рецепторов в ключевых областях коры и гиппокампа, очень мало известно о том, каким образом этот путь может способствовать опиоидной анальгезии [29]. В целом, пути и конкретные цепи, опосредующие опиоидергическое-холинергическое взаимодействие, требуют подробного причинного анализа.

Выводы и перспективы

Получены значимые данные, подтверждающие роль эндогенной холинергической модуляции боли, а также основы терапевтического применения холиномиметиков для облегчения боли. В частности, использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы и агонистов мускариновых рецепторов может стать очень многообещающей линией терапии и заслуживает более подробного исследования — соответственно, необходимо интенсифицировать клинические исследования с участием пациентов с разными типами хронической боли и, в частности, проверить эффективность холиномиметиков для усиления обезболивающего действия традиционных обезболивающих средств, таких как опиоиды. Таким образом, опиоидергические-холинергические взаимодействия представляют как сложности, так и возможности. Вероятно, они очень значимы для повышения эффективности обезболивания; однако перекрестная толерантность и, в особенности, перекрестная зависимость, может стать проблемой с учетом никотиновой модуляции. Таким образом, возможно, что фармакологическая модуляция мускариновой сигнализации представляет собой лучший вариант.

Этим явлениям способствует несколько путей в периферической нервной системе, спинном и головном мозге, однако у нас пока нет точного понимания, какие цепи и механизмы участвуют в них. Важно, что выделение роли эндогенной холинергической модуляции в сравнении с влиянием экзогенной (искусственной) активации холинергической сигнализации под действием фармакологических препаратов остается сложной задачей в связи с малым числом систематических и научно обоснованных исследований, посвященных этому вопросу. Таким образом, хотя фармакологические исследования внесли очень заметный вклад в наше текущее понимание темы, существует срочная необходимость в проявлении точного вклада эндогенных механизмов и изучении областей и холинергических путей, модулирующих разные компоненты боли. Развитие новых технологий обратимой активации и дезактивации конкретных путей, например, оптогенетических

и хемогенетических, будет особенно плодотворным в этом отношении. Несколько ключевых источников холинергической модуляции, таких как базальное ядро Мейнерта, остаются неизученными.

Кроме того, важно изучить, как эмоциональные, когнитивные и сенсорные аспекты боли регулируются холинергической передачей при состояниях, сопровождающихся хронической болью. После подтверждения путей и их мишеней обязательно подробнее изучить клеточные механизмы холинергической модуляции. В свою очередь, холинергические пути сами по себе могут быть мишенью для модуляции при состояниях с хронической болью; таким образом, важно установить, как холинергические цепи и их функция динамически изменяются по мере перехода боли в хроническую форму.

Подводя итог, эти подходы позволяют повысить клиническую значимость и эффективность холинергической модуляции при хронической боли.

Литература

1. Woolf C. J. (2011) Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152: S2 — S15.
2. Chen S. R., Pan H. L. (2001) Spinal endogenous acetylcholine contributes to the analgesic effect of systemic morphine in rats. *Anesthesiology* 95:525–530.
3. Hayashida K., Eisenach J. C. (2010) Spinal $\alpha 2$ -adrenoceptor-mediated analgesia in neuropathic pain reflects brain-derived nerve growth factor and changes in spinal cholinergic neuronal function. *J Am Soc Anesthesiol* 113:406–412.
4. Takasu K., Honda M., Ono H., Tanabe M. (2006) Spinal $\alpha 2$ -adrenergic and muscarinic receptors and the NO release cascade mediate supraspinally produced effectiveness of gabapentin at decreasing mechanical hypersensitivity in mice after partial nerve injury. *Br J Pharmacol* 148:233–244.
5. Hayashida K., Parker R., Eisenach J. C. (2007) Oral gabapentin activates spinal cholinergic circuits to reduce hypersensitivity after peripheral nerve injury and interacts synergistically with oral donepezil. *Anesthesiology* 106:1213–1219.
6. Basnet A., Butler S., Honorer P. H., Butler M., Gordh T. E., Kristensen K., Bjerrum O. J. (2014) Donepezil provides positive effects to patients treated with gabapentin for neuropathic pain: an exploratory study. *Acta Anaesthesiol Scand* 58:61–73.
7. Jareczek F. J., White S. R., Hammond D. L. (2017) Plasticity in brainstem mechanisms of pain modulation by nicotinic acetylcholine receptors in the rat. *eNeuro* 4.
8. Prager J. P. (2010) What does the mechanism of spinal cord stimulation tell us about complex regional pain syndrome? *Pain Med* Malden Mass 11:1278–1283.
9. Schechtmann G., Song Z., Ultenius C., Meyerson B. A., Linderth B. (2008) Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Pain* 139:136–145.
10. Ghelardini C., Galeotti N., Bartolini A. (1997) Caffeine induces central cholinergic analgesia. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 356:590–595.
11. Bianchi C., Siniscalchi A., Beani L. (1990) 5-HT_{1A} agonists increase and 5-HT₃ agonists decrease acetylcholine efflux from the cerebral cortex of freely-moving guinea-pigs. *Br J Pharmacol* 101:448–452.
12. Ghelardini C., Galeotti N., Casamenti F., Malmberg-Aiello P., Pepeu G., Gualtieri F., Bartolini A. (1996) Central cholinergic antinociception induced by 5HT₄ agonists: BIMU 1 and BIMU 8. *Life Sci* 58:2297–2309.
13. Romano J. A., Shih T-M (1983) Cholinergic mechanisms of analgesia produced by physostigmine, morphine and cold water swimming. *Neuropharmacology* 22:827–833.
14. Pinsky C., Frederickson RCA, Vazquez A. J. (1973) Morphine withdrawal syndrome responses to cholinergic antagonists and to a partial cholinergic agonist. *Nature* 242:59–60.
15. Takasu K., Honda M., Ono H., Tanabe M. (2006) Spinal $\alpha 2$ -adrenergic and muscarinic receptors and the NO release cascade mediate supraspinally produced effectiveness of gabapentin at decreasing mechanical hypersensitivity in mice after partial nerve injury. *Br J Pharmacol* 148:233–244.

16. Yang L. C., Chen L.-M., Wang C.-J., Buerkle H. (1998) Postoperative analgesia by intra-articular neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy. *J Am Soc Anesthesiol* 88:334–339.
17. Park C. H., Lee H. G., Lee S. H., Chung C. W., Yoon M. H. (2011) The role of adrenergic and cholinergic receptors on the antinociception of sildenafil in the spinal cord of rats. *Neurosci Lett* 502:99–102.
18. Shin D. J., Jeong C. W., Lee S. H., Yoon M. H. (2011) Receptors involved in the antinociception of intrathecal melatonin in formalin test of rats. *Neurosci Lett* 494:207–210.
19. Hamza M., Dionne R. A. (2009) Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. *Curr Mol Pharmacol* 2:1–14.
20. Chen Z.-X., Zhang H.-L., Gu Z.-L., Chen B.-W., Han R., Reid P. F., Raymond L. N., Qin Z.-H. (2006) A long-form alpha-neurotoxin from cobra venom produces potent opioid-independent analgesia. *Acta Pharmacol Sin* 27:402–408.
21. Green J. P., Glick S. D., Crane A. M., Szilagyi P. I. (1976) Acute effects of morphine on regional brain levels of acetylcholine in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 39:91–99.
22. Schmidt B. L., Tambeli C. H., Gear R. W., Levine J. D. (2001) Nicotine withdrawal hyperalgesia and opioid-mediated analgesia depend on nicotine receptors in nucleus accumbens. *Neuroscience* 106:129–136.
23. Bajic D., Soiza-Reilly M., Spalding A. L., Berde C. B., Commons K. G. (2015) Endogenous cholinergic neurotransmission contributes to behavioral sensitization to morphine. *PLoS ONE* 10.
24. Gawel K., Gibula-Bruzda E., Dziedzic M., Jenda-Wojtanowska M., Marszalek-Grabska M., Silberling J., Kotlinska J. H. (2017) Cholinergic activation affects the acute and chronic antinociceptive effects of morphine. *Physiol Behav* 169:22–32.
25. Basile A. S., Fedorova I., Zapata A., Liu X., Shippenberg T., Duttaroy A., Yamada M., Wess J. (2002) Deletion of the M5 muscarinic acetylcholine receptor attenuates morphine reinforcement and withdrawal but not morphine analgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:11452–11457.
26. Motel W. C., Coop A., Cunningham C. W. (2013) Cholinergic modulation by opioid receptor ligands: potential application to Alzheimer's disease. *Mini Rev Med Chem* 13:456–466.
27. Yoon J. H., Lane S. D., Weaver M. F. (2015) Opioid analgesics and nicotine: more than blowing smoke. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 29:281–289.
28. Yang J., Zhao Y., Pan Y., Lu G., Lu L., Wang D., Wang J. (2012) Acetylcholine participates in pain modulation by influencing endogenous opiate peptides in rat spinal cord. *World J Neurosci* 02:15.
29. Ofri D., Fan L.-Q., Simon E. J., Hiller J. M. (1992) Lesioning of the nucleus basalis of Meynert has differential effects on mu, delta and kappa opioid receptor binding in rat brain: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res* 581:252–260.

КОММЕНТАРИЙ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Одним из препаратов, влияющих на уровень ацетилхолина, является Нейромидин (референтный препарат производства OlaimFarm, Латвия). Это производное 4-аминопиридина, особый представитель антихолинэстеразных препаратов, обладает как периферическим, так и центральным действием [1]. Доказанным эффектом препарата является влияние на нервно-мышечную передачу, процессы разрастания нервных волокон (спраутинг и арборизацию) и восстановление функций поврежденных нервных волокон [2]. Нейромидин включен в стандарты и рекомендации по лечению радикулопатий и мононейропатий [3, 4]. Особое

внимание в последнее время уделяется изучению влияния Нейромидина на болевой синдром при нейропатиях, полинейропатиях и радикулярном поражении поясничной локализации. Помимо уменьшения неврологического дефицита также отмечается регресс боли, парестезий, крампи [5]. Вероятно, подобный эффект может быть связан с его блокированием калиевых и частично натриевых каналов, а также с непосредственным влиянием на ацетилхолинэстеразу и увеличением уровня ацетилхолина [5]. Полученные данные показывают высокий потенциал Нейромидина в качестве нейрореабилитационного препарата и модулято-

ра нейропластичности. Вместе с тем, безусловно, требуется проведение дополнительных исследований для более подробного изучения механизма действия препарата.

Литература к комментарию

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нейромидин таблетки 20 мг от 28.09.2018 г.
2. Строков И. А. и соавт. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013. № 6. с. 91–98
3. Федеральные клинические рекомендации по лечению мононейропатий, 2017 г., коллектив авторов
4. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1547 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражении межпозвоночного диска и других отделов позвоночника с радикулопатией (консервативное лечение)»
5. Дамулин И. В. и соавт. Нейромидин в клинической практике. Изд-во «МИА», 2-е издание, 2016 г., 60 стр.

Лечение пациентов, страдающих от боли, во время пандемии COVID-19: согласованные рекомендации международной экспертной группы

H. Shanthanna¹, N. H. Strand², D. A. Provenzano³, C. A. Lobo⁴, S. Eldabe⁵, A. Bhatia⁶, J. Wegener⁷, K. Curtis⁸, S. P. Cohen⁹ and S. Narouze¹⁰

1. Адъюнкт-профессор, кафедра анестезии, Университет МакМастера, Онтарио, Канада
2. Старший преподаватель, отделение медицины боли, клиника Мэйо, медицинская школа Аликс, Феникс, Аризона, США
3. Президент, диагностика боли и интервенционные методы лечения, Севикли, Пенсильвания, США
4. Консультант, отделение анестезиологии, больница вооруженных сил, Поло Порто, Португалия
5. Профессор, кафедра медицины боли, больница при Университете Джеймса Кука, Мидлсбро, Великобритания
6. Адъюнкт-профессор и сотрудники, всеобъемлющая интегрированная программа боли — интервенционных методах при боли, отделение анестезии и медицины боли, Университет Торонто и Западная больница Торонто, Онтарио, Канада
7. Консультант, отделение анестезиологии, Клиника Синт Маартена, Неймеген, Нидерланды
8. Клинический психолог, всеобъемлющая интегрированная программа боли — интервенционных методах при боли, отделение анестезии и медицины боли, кафедра анестезии и медицины боли, Университет Торонто и Западная больница Торонто, Онтарио, Канада
9. Профессор, кафедра анестезиологии и медицины критических состояний, неврологии, физиотерапии и реабилитации, медицинская школа Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США
10. Профессор, медицинский университет Северо-восточного Огайо, и председатель, центр медицины боли, Западный резервный госпиталь, Кайова-фоллс, Огайо, США

РЕЗЮМЕ

Хроническая боль приносит сильные страдания, ограничивает повседневную активность и снижает качество жизни. Инфекция COVID-19, являющаяся причиной текущей пандемии, вызывает тяжелый острый респираторный синдром, ведущий к системным осложнениям и смерти. Под руководством Всемирной Организации Здравоохранения системы здравоохранения во всем мире стремятся ограничить распространение инфекции. В результате этого все плановые хирургические операции, амбулаторные процедуры и визиты к врачам, в том числе для лечения болезненных состояний, отложены или отменены. Это сказалось на лечении пациентов с хронической болью. Большинство из них пожилые и имеют несколько сопутствующих заболеваний,

что повышает риск инфекции COVID-19. Важные моменты, которые необходимо учитывать при лечении пациентов с хронической болью во время этой пандемии: обеспечение непрерывности медицинской помощи и снабжения обезболивающими препаратами, особенно опиоидами; дистанционная медицина; применение биопсихосоциальных подходов; применение противовоспалительных препаратов; применение стероидов; установка приоритетности необходимых процедурных визитов. Рекомендации для терапевтов и медицинских работников, участвующих в медицинском обслуживании пациентов с болью, во время этого кризисного периода не установлены. Мы собрали экспертную группу терапевтов, специализирующихся на боли, психологов и исследователей из Северной Америки и Европы, чтобы со-

ставить рекомендации для практики. Так как ситуация с COVID-19 по-прежнему быстро изменяется, эти рекомендации основаны на наиболее достоверных из имеющихся доказательств и мнениях специалистов в данный момент; возможно, их потребуется откорректировать в зависимости от местной политики на рабочем месте.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль — состояние, распространенное во всем мире, вызывающее дискомфорт, ограничивающее повседневную активность и снижающее качество жизни [1–3]. Согласно Национальному анкетированию по вопросам здоровья в США 2012 года, 126,1 млн взрослых сообщили, что испытывали какую-либо боль за прошедшие 3 месяца, 24,3 млн взрослых (11,2 %) страдает от ежедневной хронической боли и 14,4 млн (6,3 %) жаловались, что испытывают «много» боли большую часть дней или ежедневно [4]. В Европе почти каждый пятый страдает от хронической умеренной или сильной боли, а в Великобритании распространенность инвалидизирующей хронической боли от умеренной до тяжелой степени оценивается как 10,4–14,3 % [5, 6]. Большинство состояний, сопровождающихся хронической болью, встречается у пожилых людей и представляет собой нарушения опорно-двигательного аппарата, например, боль в поясничной области, шее и суставах. Это вносит наибольший вклад в число лет, прожитых с инвалидностью [7, 8]. В Великобритании более 50 % пожилой популяции сообщило, что хроническая боль была наиболее значимым фактором, сказывающимся на качестве их жизни [9]. Пациенты, страдающие от хронической боли, часто имеют сопутствующие заболевания [5, 6]. В крупном единовременном исследовании с участием 1 751 841 человек боль была наиболее частым сопутствующим состоянием у больных с четырьмя распространенными заболеваниями: ишемическая болезнь сердца; диабет; рак; хроническое обструктивное заболевание легких [10]. Адекватное лечение при хронической боли необходимо не только с моральной и этической точки зрения, но также позволяет смягчить последующие физические и психологические осложнения [7, 11, 12].

Новая инфекция COVID-19 может вызвать тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) и смерть. Она является причиной текущей пандемии, и по данным на 1 апреля 2020 г во всем мире насчитывалось 83 225 подтвержденных случаев и 44 156 смертей (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>). Системы здравоохранения во всем мире столкнулись со сложностью контроля инфекции. Были приняты такие решения, как откладывание или отмена всех

плановых хирургических операций и визитов, в том числе, приостановка многих процедур, связанных с лечением болезненных состояний. Это сильно сказалось на лечении пациентов с хронической болью. У многих из этих пациентов сложные потребности, и им необходимы срочные вмешательства, чтобы предотвратить потенциально угрожающие жизни состояния, либо они сталкиваются с симптомами отмены опиоидов [13, 14].

В связи с острой необходимостью была собрана экспертная группа, состоящая из работников здравоохранения и исследователей боли из Северной Америки и Европы, чтобы сформулировать практические рекомендации, которые помогут врачам и медицинским работникам продолжать заботиться о своих пациентах с хронической болью [15, 16].

МЕТОДЫ

Все члены группы занимались лечением пациентов с хроническими болями, имели опыт и прошли обучение клиническим исследованиям и ранее участвовали в составлении руководящих указаний и практических рекомендаций. На основании текущего патофизиологического понимания COVID-19 экспертная группа разработала темы, на основании которых формулировались наши практические рекомендации лечения хронической боли.

ВОПРОСЫ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Иммунный ответ и опиоидная терапия

Боль и иммунная система тесно связаны. Хроническая боль оказывает сложное воздействие на иммунную систему, в том числе вызывает ее подавление у некоторых индивидов [17]. Иммунные клетки и их продукты играют роль как в воспалительной, так и в невропатической боли [18]. У больных COVID-19 происходят значительные изменения иммунной системы, более высокий риск смерти наблюдается у пожилых, а также у людей с гипертензией, диабетом, ишемической болезнью сердца и хроническими заболеваниями легких [19, 20]. Хотя риск смерти онкологических пациентов неясен, ранние публикации дают основания предполагать более высокий риск [21]. Сочетание сопутствующих заболеваний, пожилого возраста и хронической боли повышает риск подавления иммунитета и последующей инфекции COVID-19. Опиоиды могут иметь серьезные нежелательные эффекты, включая эндокринные изменения и возможное подавление иммунной системы [22–24]; однако некоторые полагают, что их действие может быть полезным [25]. Опиоиды могут препятствовать врожденному и приобретенному иммунному ответу, действовать на систему гипоталамуса-гипофиза-над-

почечников и автономную нервную систему [23, 25, 26]. Более высокие дозы и большая длительность лечения связаны с более выраженными эндокринными отклонениями [26].

Отдельные опиоиды различаются по своему воздействию на иммунную систему [27, 28], однако наибольшее иммуносупрессивное действие наблюдается у морфина и фентанила [23, 29]. На основании имеющихся данных бупренорфин представляется наиболее безопасным для пациентов с ослабленным иммунитетом или пожилых, восприимчивых к инфекции [24]. Клиническая значимость этих наблюдений применительно к отдельным опиоидам неясна; однако наблюдательные исследования указывают на возможность повышения частоты и тяжести инфекций у пациентов, получающих опиоиды [30, 31]. Таким образом, желательно учитывать, что пациенты с хронической болью, получающие опиоиды, потенциально могут быть более восприимчивы к COVID-19 и любым другим вторичным инфекциям. Кроме того, возможность угнетения дыхания у пациентов, использующих фентаниловые пластыри, выше, так как лихорадка усиливает всасывание [32, 33].

Стероиды

Пациенты с хронической болью могут принимать стероиды внутрь или получать их в инъекционной форме в связи с различными заболеваниями опорно-двигательного аппарата [34]. У пациентов, получающих стероиды, может развиваться вторичная недостаточность надпочечников и измениться иммунный ответ [35], а также появиться некоторые другие побочные явления, включая миопатию и остеопороз [36]. Среди доступных стероидов чаще всего при хронической боли применяется депонируемая форма метилпреднизолона. Вторичная недостаточность надпочечников при дозе метилпреднизолона 80 мг может длиться до 4 недель; однако в небольшой пропорции пациентов она достигает 2 месяцев [37]. Кроме того, недавнее исследование, в котором оценивались эпидуральные инъекции стероидов, показало, что длительность иммуносупрессии может быть меньше, чем при применении дексаметазона и бетаметазона [38]. Крупное ретроспективное исследование показало, что инъекция кортикостероидов в суставы повышает риск гриппа [39]. Хотя патологическая физиология инфекции COVID-19 указывает на усиленный иммунный ответ, применение стероидов для больных COVID-19 рекомендуется только в случаях устойчивого шока, и эта рекомендация основана на доказательстве низкого качества [40]. Во время пандемии SARS 2003 года в период фазы восстановления часто наблюдались боли в крупных суставах, и многие пациенты полу-

чали стероиды [41]. У пациентов, получавших более высокие дозы или более длительный курс лечения, была выше вероятность развития остеонекроза [42]. В виду этого мы полагаем, что любую новую терапию, которая может повлиять на течение болезни COVID-19, следует обсудить с терапевтом, лечащим инфекционное заболевание. Также следует помнить, что стероиды планово применяются при многих процедурах несмотря на отсутствие доказательств, поддерживающих такую практику [43, 44]. Согласно официальному заявлению факультета медицины боли Королевского анестезиологического колледжа, во время текущей пандемии COVID-19 необходимо тщательно оценивать безопасность инъекционных стероидов [45].

Психологические, физические и социальные функции

Модель нейроматрикса боли включает множество вводимых параметров, в том числе: генетически обусловленная структура синапсов; обработка чувствительной и/или афферентной информации; эмоциональные; мотивационные; иммуно-эндокринные факторы; автономную нервную систему [46]. У пациентов с хронической болью выше распространенность тревожности, депрессии, катастрофизации и мыслей о самоубийстве [47]. Это может ухудшиться в период кризиса. Пациенты с хронической болью также страдают от: социальной изоляции; стигматизации; потери личной идентичности; финансовых сложностей. Все это отрицательно сказывается на психологическом здоровье, социальных обстоятельствах и имеющейся боли, которая может дополнительно усугубиться в период пандемии. Важно учитывать эти проблемы во время пандемии, и лучше всего для этого применять биопсихосоциальную модель облегчения боли.

Терапевтические вопросы и рекомендации

Терапевтические вопросы и рекомендации при хронической боли во время пандемии COVID-19 кратко представлены в таблице 1.

Очные визиты к врачу

Во время очных визитов к врачу в период пандемии пациенты и окружающие подвергаются риску инфицирования, поэтому все плановые хирургические процедуры следует отложить или отменить (рис. 1). Кроме того, важно экономить ресурсы, так как системы здравоохранения, которые уже испытывают нагрузку из-за снижения производительности, ограничений на передвижения и снабжение, необходимо подготовить к будущим жертвам. Если это возможно, следует рассмотреть дистанционное медицинское

Таблица 1. Терапевтические вопросы и рекомендации при хронической боли во время пандемии COVID-19

Очный прием пациентов
- Любые плановые приемы или встречи пациентов следует приостановить. - Не следует проводить плановые процедуры, связанные с лечением болезненных состояний, за исключением определенных довольно срочных процедур.
Использование дистанционной медицины
- Используйте дистанционную медицину в качестве основного подхода и в большинстве случаев. - Убедитесь в обеспечении потребностей дистанционной медицины в конкретном государстве или стране нахождения лечебного учреждения.
Биопсихосоциальные методы облегчения боли
- Существуют платформы для дистанционной медицины, позволяющие мультидисциплинарные взаимодействия. - Если возможно, следует рассмотреть онлайн-программы самопомощи, включающие компоненты упражнений, гигиены сна, ходьбы и здорового образа жизни. - Мультидисциплинарное лечение может помочь преодолеть повышенную потребность в опиоидах и/или процедурах во время пандемии.
Назначение опиоидов
- Используйте дистанционную медицину для оценки, начальных и последующих назначений опиоидов. - Убедитесь, что все пациенты получили соответствующие назначения опиоидов во избежание симптомов отмены. - Информирование о налоксоне и назначение пациентам высокого риска. - Сообщите пациентам о рисках и влиянии долговременной опиоидной терапии на иммунную систему. - Оставайтесь на связи с другими медицинскими работниками, занимающимися лечением пациентов, в том числе семейными врачами, фармацевтами и медсестрами.
Принципы применения НСПВП
- Мы рекомендуем всем пациентам, которым назначены нестероидные противовоспалительные препараты или которые регулярно используют их, продолжать их применение, наблюдая за возможными нежелательными явлениями. - Мы рекомендуем предупредить пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, о необходимости сообщать о любом легком повышении температуры или новых болях в мышцах.
Принципы применения стероидных препаратов
- Стероиды повышают вероятность недостаточности надпочечников и изменений иммунных реакций. - Внутрисуставные инъекции стероидов могут повысить риск вирусной инфекции. - Возможно, при применении дексаметазона и бетаметазона длительность подавления иммунитета ниже. - Оцените риски и пользу инъекций стероидов и рассмотрите возможность снижения дозы.
Инtrateкальные системы доставки лекарств
- Избегайте установки новых интратекальных насосов (ИТН), за исключением отдельных онкологических пациентов, испытывающих боль, когда польза перевешивает риск. Для подходящих кандидатов рассмотрите возможность перехода непосредственно к имплантации без пробной установки. - У пациентов с подозрением на COVID-19 или симптомами рассмотрите возможность отсрочки пополнения, если предупреждение о низком уровне в резервуаре позволяет подождать рекомендованный для пациента период самоизоляции. - После подробного обсуждения с пациентом рассмотрите: соотношение риска и пользы прекращения терапии ИТН для пациентов с высоким риском, получающих терапию циклотидом, если нет симптомов отмены; и соотношение риска и пользы при применении более высоких концентраций препарата в период пандемии, чтобы сократить число визитов для наполнения ИТН.
Вопросы использования нейростимуляторов
- Избегайте новых пробных применений или имплантаций. - В случае жалоб у пациентов используйте дистанционную медицину в максимально возможной степени. Видеоинтервью облегчает оценку или устранение проблем в большинстве случаев.
Принципы визитов/процедур, классифицированных как довольно срочные
- Необходима всеобъемлющая оценка, и пациентам нужно помочь принять обоснованное решение. - Используйте дистанционную медицину для оценки состояния пациента, сортировки случаев по срочности, и организуйте все как требуется заранее. Это сведет к минимуму задержку и позволит обойтись без ненужных визитов.

НСПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ИТН — интратекальный насос.

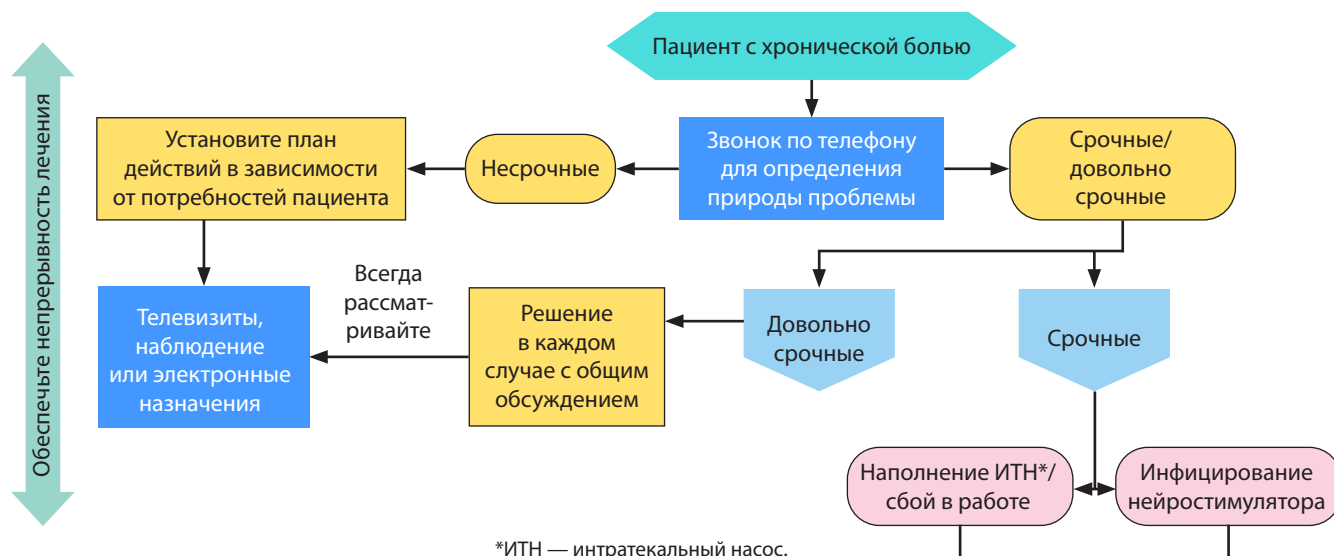


Рис. 1. Лечение пациентов с хронической болью во время пандемии COVID-19.

обслуживание. Однако в определенных случаях необходимы личные визиты, в том числе для медицинских процедур. Классификация медицинских процедур при болезненных состояниях как плановые, срочные и неотложные во многих случаях субъективна. Американская коллегия хирургов представила некоторые указания, отметив, что необходимо учитывать медицинские и логистические условия в каждом конкретном случае [48]. Далее в этих рекомендациях мы приводим примеры срочных и довольно срочных процедур при боли. Для запланированных визитов важно обследовать пациентов и персонал на симптомы COVID-19. Возможно, индивидам с высоким риском COVID-19 следует провести диагностическое обследование до личного визита, если это возможно согласно местным протоколам исследования, или назначить им прием после исчезновения симптомов. При этом необходимо учитывать ограниченную чувствительность обнаружения инфекции доступными в настоящее время тестами и возможность того, что пациент мог инфицироваться уже после получения отрицательного результата теста. Если распространенность инфекции в обществе станет значительной, возможно, все случаи стоит рассматривать как COVID-19-положительные. В лечебном учреждении необходимо выполнять рекомендации по физическому дистанцированию и другие требования местных органов здравоохранения.

Дистанционная медицина

Дистанционная медицина и телемедицина — родственные термины, определяющие взаимодействие по системам телесвязи и электронный обмен информацией через различные платформы. Это включает такие услуги, как: телевизиты; виртуальные

встречи; электронные визиты. Рандомизированные контролируемые исследования показали высокий уровень: удовлетворенности пациентов; комфорта; удобства; положительного отношения к услугам телемедицины, в том числе для пациентов, которым требуется наблюдение после процедур и с хроническими заболеваниями [49, 50]. Услуги телемедицины имеют огромный потенциал снижения цены и экономии времени [50]. При любой пандемии терапевтам важно продолжать предоставлять медицинские услуги безопасным и эффективным способом, и телемедицина может помочь в этом. Имеются предварительные данные об эффективности физиотерапии, которая осуществляется на основе интернет-платформ, например, через приложения для смартфона, и хотя это может быть полезно во время кризиса общественного здравоохранения, существуют известные ограничения, такие как отсутствие информации, соответствующей культурным нормам, и лабораторных исследований для пациентов с постоянной болью [51–53].

Биопсихосоциальные методы лечения

Пациентам, страдающим от боли, обязательно должны быть доступны обученные психологи, физиотерапевты и социальные работники, чтобы облегчить психологические и физические последствия боли и других сопутствующих заболеваний. Требования к дистанции в качестве меры предосторожности при этой пандемии влекут за собой уникальные сложности для мультидисциплинарного лечения. Однако описанные выше достижения телемедицины, включая интерактивные аудио-видеоплатформы, дают возможность подробно оценить пациентов и обеспечить виртуальную биопсихосоциальную

и физическую поддержку, которую можно дополнить личными консультациями позднее. Мультидисциплинарные программы самопомощи при боли и стратегии самопомощи могут применяться и применяются онлайн [54]. В отдельных исследованиях описываются превосходные результаты [55] и систематический обзор методов облегчения хронической боли, применяющихся через интернет, показал возможную эффективность методов на основе когнитивно-поведенческой терапии [56]. Примеры вмешательств для пациентов с хронической болью, которые можно эффективно применять через интернет, включают: облегчение стресса; меры против нарушений сна; обучение ментальным практикам; когнитивные стратегии; физическую активность с ходьбой; программы социальной поддержки; простые физические упражнения; соблюдение здорового образа жизни.

Назначения опиоидов

Уже существуют рекомендации по назначению опиоидов, чтобы помочь свести к минимуму их вред при лечении хронических болей [57, 58]. В общем, эти вопросы включают: необходимость определить, когда начинать или продолжать применение опиоидов в связи с хронической болью; выбор подходящего опиоида, дозы, длительности, последующее наблюдение и прекращение лечения; оценку рисков и вреда применения опиоидов. В идеале, изменять назначения опиоидов следует только после личной тщательной оценки текущего лечения, включающей анамнез и клиническое обследование. Однако в связи с текущей экстренной ситуацией, связанной с COVID-19, терапевты не всегда способны придерживаться такой практики. В виду этого многие страны изменили свою политику назначения препаратов, подлежащих учету. Такие временные послабления включают возможность для фармацевтов: продлевать назначения на ограниченный период времени; восполнять запасы подлежащих учету препаратов на основании устного распоряжения терапевта; доставлять назначенные подлежащие учету препараты на дом пациентам или в другие места самоизоляции; зарегистрированные практикующие врачи могут назначать опиоиды без личного медицинского осмотра при соблюдении некоторых необходимых условий [59, 60]. Хотя подлежащие учету препараты могут быть предоставлены без прямого очного медицинского осмотра, по-прежнему рекомендуется использовать безопасные способы назначения опиоидов, включая: оценку достаточности ответа; нежелательных явлений; отклонений поведения; функции; повышения качества жизни [61]. Подсчитывать таблетки и получать информированное согласие по-прежнему можно по видеосвязи. Пациентам по-прежнему

следует объяснять риски и пользу опиоидов, назначать налоксон при необходимости и рассматривать анамнез и препараты, влияющие на назначение опиоидов. Необходимо сознавать, что психологический стресс может усугубить боль, приведя к повышению потребности в опиоидах, и что пациенты могут использовать назначенные опиоиды при состояниях, не связанных с болью, например: тревожности, депрессии и бессоннице, несмотря на доказательства возможного ухудшения этих состояний при длительном применении [62]. Таким образом, любое значительное устойчивое повышение дозы опиоида требует личного осмотра.

Противовоспалительные препараты

Значительное количество пациентов, страдающих от хронической боли, использует НСПВП для облегчения боли [63]. НСПВП оказывают свое обезболивающее действие преимущественно за счет периферического подавления синтеза простагландина, действуя на фермент циклооксигеназу, хотя существуют другие периферические и центральные механизмы обезболивающего действия. Существует две формы циклооксигеназы, различающиеся по структуре (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) [64]. ЦОГ-1 конституционно экспрессируется в нормальных клетках, тогда как ЦОГ-2 индуцируется в воспалительных клетках. Один из механизмов, лежащих в основе антигипертензивного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), включает кинин-простагландиновую систему [65]. Наблюдение, сделанное действующим министром здравоохранения Франции, сначала заставило некоторых терапевтов выступить против применения ибупрофена или других НСПВП на основании допущения, что они могут усугубить тяжесть болезни COVID-19 [66]. Это было основано на допущении, что НСПВП могут повысить активность АПФ.

Однако это не было подтверждено какими-либо другими публикациями, и многие надзорные органы с тех пор отвергли это допущение [67–69]. Тем не менее, НСПВП могут маскировать ранние симптомы болезни, такие как лихорадка и боли в мышцах.

Меры предосторожности при процедурах и факторы, которые необходимо учитывать

К пациентам, которым необходимы процедуры, применимы все упомянутые выше вопросы и рекомендации по поводу визитов. В нескольких руководствах разных медицинских организаций подчеркивается важность использования средств индивидуальной защиты (СИЗ) [15]. Кроме того, необходимо знать местную политику, в части, касающейся мер предосторожности и оборудования. Также следует подчеркнуть дополнительные аспекты,

относящиеся к мерам предосторожности при процедурах, в том числе рекомендацию выполнения всех процедур опытными специалистами. Эти процедуры не приводят к образованию аэрозолей, следовательно, в целом считается достаточно средств индивидуальной защиты, соответствующих географическим рекомендациям по предотвращению контакта и воздушно-капельной передачи. В зависимости от конкретного случая можно рассмотреть дополнительную защиту в зависимости от доступности на месте. Кроме того, любое оборудование, такое как ультразвуковой аппарат и ИТН или программирующее устройство, следует защищать от загрязнения соответствующей крышкой. Кроме того, важно убедиться, что требуемые медикаменты (например, раствор для наполнения ИТН) и оборудование готовы и перевозятся в полностью закрытом пластиковом пакете, и манипуляции с пакетом и содержимым проводятся в стерильных перчатках в чистой зоне.

Примеры случаев, когда необходимы срочные процедуры для пациентов, страдающих от боли, во время пандемии COVID-19 включают наполнение ИТН или устранение его неисправностей, а также инфицирование или неправильную работу оборудования для нейромодуляции. Для наполнения ИТН оператор и пациент должны находиться в непосредственной близости (< 1 м). У пациентов, получающих баклофен интратекально, при резком снижении активности агониста гамма-аминомасляной кислоты в центральной нервной системе из-за резкого прекращения инфузии баклофена могут развиваться катастрофические симптомы отмены баклофена [70]. Обычно они развиваются в течение 1–3 дней, однако это может произойти молниеносно, если не распознать симптомы и не назначить быстрое лечение. Лучшая стратегия лечения — возобновление интратекальной инфузии как можно скорее. Другие поддерживающие меры, включая внутривенную инфузию бензодиазепина в высокой дозе, могут сохранить жизнь до тех пор, пока не появится возможность возобновить интратекальное введение баклофена, хотя острые симптомы отмены по-прежнему возможны при приеме баклофена внутрь в высоких дозах [71]. Хотя клонидин в настоящее время не одобрен для интратекального введения [72], его часто применяют в клинической практике, и в рекомендациях экспертной группы согласованной конференции по многокомпонентному обезболиванию, касающихся интратекальной доставки препаратов, доказательству в пользу его применения при невропатической и ноцицептивной боли присвоена степень В [73]. Отмена клонидина после интратекального введения может привести к гипертензивному кризу и кардиомиопатии [74]. В целом, всех пациен-

тов в группе высокого риска симптомов отмены после прекращения интратекального введения препаратов следует выявить и исследовать превентивно. Терапевты, специализирующиеся на боли, должны быть знакомы с неотложным лечением симптомов отмены интратекального введения препаратов, и возможно, что придется рассмотреть применение препарата в более высокой концентрации в период пандемии, чтобы сократить визиты для наполнения ИТН. Хотя применение некоторых высококонцентрированных интратекальных препаратов может быть связано с формированием гранулемы (воспалительное образование) у кончика катетера, обычно это происходит при долговременных инфузиях, и необходимо взвесить риск инфицирования в результате многократных визитов в больницу или поликлинику. Подробнее о рекомендованных дозах и концентрациях разных интратекальных препаратов практикующим врачам рекомендуется обратиться к рекомендациям согласованной конференции по полианальгезии [73].

Нейромодулирующие системы, применяющиеся при хронических болях, часто включают имплантируемый генератор энергии, подключенный к стимулирующему электроду в дорсальном эпидуральном или перинеуральном пространстве. Во время пандемии следует избегать новых пробных или постоянных установок имплантатов, так как это плановые процедуры. У пациентов, недавно перенесших процедуру имплантации, любые связанные с процедурой осложнения сначала следует оценить при помощи телемедицины. В случае нежелательных парестезий можно попросить пациентов выключить стимуляцию внешним пультом дистанционного управления и рассмотреть возможность облегчения боли при помощи лекарств, а также других биопсихосоциальных стратегий. Однако определенные проблемы могут потребовать личной оценки и лечения, и необходимость в них нужно оценивать индивидуально в каждом случае, посоветовавшись. Примеры возможных проблем, требующих очного осмотра, включают: подозрение на инфицирование имплантированного электрогенератора или электрода; случайная потеря или изменение программы, приведшее к сильной неконтролируемой боли; и необходимость в МРТ по несвязанным показаниям, например, в связи с риском инсульта или повреждения мозга. В зависимости от того, поверхностная инфекция или глубокая, может потребоваться извлечь устройство, что необходимо сделать максимально быстро [73].

Даже если нет срочности, некоторые ситуации могут требовать тщательной оценки индивидуальных рисков и пользы, таким образом, можно рассмотреть возможность очного визита пациента. Эти

обстоятельства соответствуют критериям довольно срочных визитов или процедур для пациентов с болью во время пандемии COVID-19. Принятие решения в таких случаях должно основываться на таких факторах, как: степень остроты состояния; возможность значительной заболеваемости без принятия мер; необходимость в дополнительных ресурсах (таких как наблюдение за инфузиями кетамина); вероятность пользы; и потенциальную возможность использования пациентом служб неотложной помощи. В целом, необходимо не допустить: ухудшения функции; зависимости от опиоидов; или визитов в отделения неотложной помощи, повышающие риск контакта. Такие сценарии процедур могут включать, помимо прочего, следующее: не поддающаяся лечению раковая боль; острый опоясывающий герпес или подострая, не поддающаяся лечению постгерпетическая невралгия; острая грыжа диска и/или ухудшение поясничной радикулопатии; не поддающаяся лечению невралгия тройничного нерва; ранний комплексный региональный болевой синдром; острые кластерные головные боли и другие состояния с устойчивой головной болью; и другие не поддающиеся лечению устойчивые болевые синдромы.

Выводы

Хроническая боль вызывает значительные страдания, приводя к снижению качества жизни. Во время пандемии COVID-19 существует риск, что пациенты, страдающие от хронической боли, могут не получить необходимого лечения из-за перераспределения ресурсов и сокращения медицинского обслуживания, чтобы ограничить распространение инфекции и сохранить жизни инфицированных. У пациентов, страдающих от хронической боли, также может быть повышен риск COVID-19 в связи с разными факторами. Медицинским работникам, занимающимся лечением пациентов с хронической болью, необходимо следующее: обеспечить непрерывность медицинского обслуживания и снабжения обезбаливающими препаратами; использовать телемедицину; использовать биопсихосоциальный подход к лечению; оценивать и выполнять безопасно срочные и достаточно срочные процедуры во избежание осложнений у пациентов с хронической болью; изменить текущее лечение для снижения риска COVID-19. Эти рекомендации разработаны, чтобы помочь медицинским работникам, и мы признаем, что это не руководящие указания. Однако в быстро меняющейся ситуации с COVID-19 они представляют собой резюме наилучших из доступных доказательств и мнений специалистов в настоящее время, которые, возможно, требуют корректировки в соответствии с местной политикой на рабочем месте.

Литература

1. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health* 2013; 13: 1229.
2. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *Journal of Pain* 2012; 13: 715–24.
3. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia* 2019; 123: e273–83.
4. Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *Journal of Pain* 2015; 16: 769–80.
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 2006; 10: 287–333.
6. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *British Medical Journal Open* 2016; 6: e010364.
7. Fayaz A, Ayis S, Panesar SS, Langford RM, Donaldson LJ. Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Pain* 2016; 13: 76–90.
8. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *Journal of the American Medical Association* 2013; 310: 591–608.
9. Parker L, Moran GM, Roberts LM, Calvert M, McCahon D. The burden of common chronic disease on health-related quality of life in an elderly community-dwelling population in the UK. *Family Practice* 2014; 31: 557–63.
10. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37–43.
11. Brennan F, Carr D, Cousins M. Access to pain management—still very much a human right. *Pain Medicine* 2016; 17: 1785–9.
12. Quinten C, Coens C, Mauer M, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncology* 2009; 10: 865–71.
13. Webster F, Rice K, Bhattacharyya O, Katz J, Oosenbrug E, Upshur R. The mismeasurement of complexity: provider narratives of patients with complex needs in primary care settings. *International Journal for Equity in Health* 2019; 18: 107.
14. Bluthenthal RN, Simpson K, Ceasar RC, Zhao J, Wenger L, Kral AH. Opioid withdrawal symptoms, frequency, and pain characteristics as correlates of health risk among people who inject drugs. *Drug and Alcohol Dependence* 2020. Epub 2 March. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107932>.
15. American Society of Regional Anesthesiology. Recommendations on chronic pain practice during the COVID-19 pandemic. 2020. <https://www.asra.com/page/2903/recommendations-on-chronic-pain-practice-during-the-covid-19-pandemic> (accessed 31/03/2020).
16. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, et al. Managing patients with chronic pain during the Covid-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (e-health) pain management services. *Pain* 2020. Epub 2 April. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001885>.
17. Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature Medicine* 2010; 16: 1267–76.
18. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience* 2005; 6: 521–32.
19. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Military Medical Research* 2020; 7: 11.
20. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 39: 1054–62.
21. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncology* 2020; 21: 335–7.
22. Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of Internal Medicine* 2015; 162: 276–86.
23. Mellon RD, Bayer BM. Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism (s) of action. *Journal of Neuroimmunology* 1998; 83: 19–28.
24. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Practice* 2008; 8: 287–313.
25. Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system — friend or foe. *British Journal of Pharmacology* 2018; 175: 2717–25.
26. Rhodin A, Stridsberg M, Gordh T. Opioid endocrinopathy: a clinical problem in patients with chronic pain and long-term oral opioid treatment. *Clinical Journal of Pain* 2010; 26: 374–80.

27. Franchi S, Moschetti G, Amodeo G, Sacerdote P. Do all opioid drugs share the same immunomodulatory properties? A review from animal and human studies. *Frontiers in Immunology* 2019; 10: 2914.
28. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliative Medicine* 2006; 20 (Suppl 1): s9–15.
29. Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, Beilin B. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation* 2004; 11: 255–60.
30. Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011; 59: 1899–907.
31. Wiese AD, Griffin MR, Stein CM, Mitchell EF Jr, Grijalva CG. Opioid analgesics and the risk of serious infections among patients with rheumatoid arthritis: a self-controlled case series study. *Arthritis and Rheumatology* 2016; 68: 323–31.
32. In brief: heat and transdermal fentanyl. *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 2009; 51: 64.
33. Herndon CM. Iontophoretic drug delivery system: focus on fentanyl. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 745–54.
34. Shanthanna H, Busse JW, Thabane L, et al. Local anesthetic injections with or without steroid for chronic non-cancer pain: a protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Systematic Reviews* 2016; 5: 18.
35. Liu MM, Reidy AB, Saatee S, Collard CD. Perioperative steroid management: approaches based on current evidence. *Anesthesiology* 2017; 127: 166–72.
36. Nah SY, Lee JH, Lee JH. Effects of epidural steroid injections on bone mineral density and bone turnover markers in patients taking anti-osteoporotic medications. *Pain Physician* 2018; 21: E435 — e47.
37. Habib G, Khazin F, Jabbour A, et al. Simultaneous bilateral knee injection of methylprednisolone acetate and the hypothalamic-pituitary adrenal axis: a single-blind case-control study. *Journal of Investigative Medicine* 2014; 62: 621–6.
38. Friedly JL, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. Systemic effects of epidural steroid injections for spinal stenosis. *Pain* 2018; 159: 876–83.
39. Sytsma TT, Greenlund LK, Greenlund LS. Joint corticosteroid injection associated with increased influenza risk. *Mayo Clinic Proceedings Innovations, Quality And Outcomes* 2018; 2: 194–8.
40. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine* 2020. Epub 28 March. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
41. Griffith JF. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome. *Seminars in Musculoskeletal Radiology* 2011; 15: 554–60.
42. Zhao R, Wang H, Wang X, Feng F. Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response metaanalysis. *Osteoporosis International* 2017; 28: 1027–34.
43. Van Boxem K, Rijdsdijk M, Hans G, et al. Safe use of epidural corticosteroid injections: recommendations of the WIP Benelux Work Group. *Pain Practice* 2019; 19: 61–92.
44. Shanthanna H, Wang L, Kaushal A, et al. The benefit of adding steroids to local anesthetics for chronic non-cancer pain interventions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, 2018. https://www.asra.com/content/documents/6284_the-benefit-of-adding-steroids_1809220757.pdf (accessed 31/03/2020).
45. Faculty of Pain Medicine. FPM response to concern related to the safety of steroids injected as part of pain procedures during the current COVID-19 virus pandemic, 2020. <https://fpm.ac.uk/sites/fpm/files/documents/2020-03/FPM-COVID-19-Steroid-Statement-2020-v2.pdf> (accessed 31/03/2020).
46. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *Journal of Dental Education* 2001; 65: 1378–82.
47. Darnall BD, Carr DB, Schatman ME. Pain psychology and the biopsychosocial model of pain treatment: ethical imperatives and social responsibility. *Pain Medicine* 2017; 18: 1413–5.
48. American College of Surgeons. COVID-19: Guidance for Triage of Non-Emergent Surgical Procedures, 2020. <https://www.facs.org/about-acs/covid-19/information-for-surgeons/triage> (accessed 31/03/2020).
49. Edwards L, Thomas C, Gregory A, et al. Are people with chronic diseases interested in using telehealth? A crosssectional postal survey. *Journal of Medical Internet Research* 2014; 16: e123.
50. Soegaard Ballester JM, Scott MF, Owei L, Neylan C, Hanson CW, Morris JB. Patient preference for time-saving telehealth postoperative visits after routine surgery in an urban setting. *Surgery* 2018; 163: 672–9.
51. Devan H, Farmery D, Peebles L, Grainger R. Evaluation of selfmanagement support functions in apps for people with persistent pain: systematic review. *Journal of Medical Internet Research mHealth and uHealth* 2019; 7: e13080.
52. US Department of Health and Human Services. Notification of Enforcement Discretion for Telehealth Remote Communications During the COVID-19 Nationwide Public Health Emergency, 2020. <https://www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/special-topics/emergency-preparedness/notification-enforcement-discretion-telehealth/index.html> (accessed 31/03/2020).
53. Porter S. NHS staff to receive free access to Microsoft Teams and Locum's Nest. <https://www.healthcareitnews.com/news/europe/nhs-staff-receive-free-access-microsoft-teams-and-locum-s-nest> (accessed 31/03/2020).
54. Toronto Academic Pain Medicine Institute. Pain U Online. <http://tapmpain.ca/patient/managing-my-pain/pain-u-online/#/> (accessed 02/04/2020).
55. Smith J, Faux SG, Gardner T, et al. Reboot online: a randomized controlled trial comparing an online multidisciplinary pain management program with usual care for chronic pain. *Pain Medicine* 2019; 20: 2385–96.
56. Buhman M, Gordh T, Andersson G. Internet interventions for chronic pain including headache: a systematic review. *Internet Interventions* 2016; 4: 17–34.
57. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *Canadian Medical Association Journal* 2017; 189: E659 — e66.
58. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports* 2016; 65: 1–49.
59. Health Canada. http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/CDSA_exemption.pdf (accessed 31/03/2020).
60. US Department of Justice Drug Enforcement Administration. Diversion Control Division. COVID-19 Information Page. www.deadiversion.usdoj.gov/coronavirus.html (accessed 31/03/2020).
61. Provenzano DA, Viscusi ER. Rethinking the role of opioids in the outpatient management of chronic nonmalignant pain. *Current Medical Research and Opinion* 2014; 30: 2051–62.
62. Arteta J, Cobos B, Hu Y, Jordan K, Howard K. Evaluation of how depression and anxiety mediate the relationship between pain catastrophizing and prescription opioid misuse in a chronic pain population. *Pain Medicine* 2016; 17: 295–303.
63. Ho KY, Gwee KA, Cheng YK, Yoon KH, Hee HT, Omar AR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *Journal of Pain Research* 2018; 11: 1937–48.
64. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996; 52 (Suppl 5): 13–23.
65. Covi G, Minuz P, Capuzzo G, Lechi C, Delva P, Lechi A. Reduction of the antihypertensive effect of captopril induced by prostaglandin synthetase inhibition. *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 1984; 4: 47–52.
66. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *British Medical Journal* 2020; 368: m1086.
67. British Medical Journal Best Practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/treatment-algorithm#referencePop126> (accessed 31/03/2020).
68. Food and Drug Administration. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugsnsaids-covid-19> (accessed 31/03/2020).
69. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> (accessed 31/03/2020).
70. Gabay E, Tal M. Pain behavior and nerve electrophysiology in the CCI model of neuropathic pain. *Pain* 2004; 110: 354–60.
71. Coffey RJ, Edgar TS, Francisco GE, et al. Abrupt withdrawal from intrathecal baclofen: recognition and management of a potentially life-threatening syndrome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2002; 83: 735–41.
72. Food and Drug Administration Communication. Use caution with implanted pumps for intrathecal administration of medicines for pain management: FDA safety communication, 2018. <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/use-caution-implanted-pumps-intrathecal-administration-medicines-pain-management-fda-safety> (accessed 31/03/2020).
73. Deer TR, Provenzano DA, Hanes M, et al. The Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NACC) recommendations for infection prevention and management. *Neuromodulation* 2017; 20: 31–50.
74. Lee HM, Ruggoo V, Gaudins A. Intrathecal clonidine pump failure causing acute withdrawal syndrome with «stress-induced» cardiomyopathy. *Journal of Medical Toxicology* 2016; 12: 134–8.

Биорегуляционные препараты в лечении хронического болевого синдрома

По материалам видеоконференции «Интегративная медицина боли»
(6 июля 2020 г., Москва)

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

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

На протяжении многих десятилетий весь цивилизованный мир существует в условиях «тихой» пандемии хронического болевого синдрома. По данным мировой статистики 40 % жителей нашей планеты живут с хронической болью, более половины из них недовольны лечением, а 17 % настолько не удовлетворены низким качеством своей жизни, что готовы расстаться с ней, чтобы больше никогда не испытывать страдания из-за боли, которая не утихает годами. Какие же существуют пути выхода из создавшейся непростой ситуации? И какое место могут занять гомеопатические препараты в эффективной и безопасной терапии боли?

«Боль — сторожевой пес здоровья»

Эти слова принадлежат британскому ученому Чарльзу Шеррингтону, лауреату Нобелевской премии по физиологии и медицине, работы которого были отмечены «как открывшие новую эпоху в физиологии нервной системы». Это утверждение абсолютно верно для острой (ноцицептивной) боли, локализация и интенсивность которой являются ценной информацией для быстрого принятия клинического решения. Ноцицептивная боль является следствием активации периферической нервной системы и точно указывает на ту область, где реализуется повреждающее воздействие, которое, в свою очередь, является мишенью для эффективной фармакотерапии с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) различных групп.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Хроническая боль предполагает совершенно иные сценарии. Это не длительно существующее

ощущение боли (более 3-х мес), а кардинально другая жизнь пациента, в которой возрастают риски социальной дезадаптации [1], психических нарушений [2], снижения продолжительности жизни, а также рост летальности. По данным австралийского исследования отмечен рост смертности у пациентов с хронической болью в спине на 24 % по сравнению с показателями в популяции [3]. Механизм формирования хронической боли (в отличие от острой) смещается с периферии в структуры центральной нервной системы и возникает серьезная диссоциация между локализацией очага боли и мишенью воздействия лекарственных средств. Рост числа пациентов с некупированной хронической болью связан с тем, что алгоритм обезболивания у этой сложной категории больных аналогичен протоколу лечения острой боли. Для эффективной терапии хронического болевого синдрома необходимо глубокое понимание патогенеза этого сложнейшего феномена, в развитии которого играет роль комплекс нейробиологических, психологических и социальных факторов. Хроническая боль рассматривается не как симптом повреждения тканей, а как самостоятельная болезнь, возникающая вследствие дисфункции систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности. На сегодняшний день известно, что в патогенезе хронической боли задействованы: ноцицепция, периферическая и центральная сенситизация, нейроиммунные процессы, нейробиологический стресс, нисходящая модуляция, кортикальная пластичность, «болевая память». И это не полный перечень всех процессов и событий, которые отражают полную картину хронической боли.

ИНТЕГРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ТЕРАПИИ БОЛИ

Несмотря на очевидный научный прогресс в понимании сложного механизма хронической боли, многие врачи предпочитают «классический» подход к терапии боли, ориентируясь на точку зрения Рене Декарта, родившегося в 1644 г. Биомедицинская модель Декарта определяет боль как результат органического повреждения конкретных структур, негативный симптом, который необходимо устранить любыми способами. Эта модель не работает у пациентов с хронической болью. Необходима интеграция в терапию всех доступных традиционных и нетрадиционных методов лечения с учетом доказательной медицины, клинического опыта лечащего врача, индивидуальности и предпочтений пациента. Это возможно в рамках интегративной медицины боли, основанной на биопсихосоциальном подходе, предполагающем воздействие на биологические, психологические и социокультурные факторы, которые ответственны за развитие хронического болевого синдрома. Индивидуально подобранные методы лечения и рекомендации включают следующие пункты:

- Рациональная фармакотерапия, подобранная с учетом патогенеза боли
- Формирование ожиданий
- Физическая реабилитация
- Когнитивная терапия
- Психологическая поддержка
- Обучающие и образовательные модули
- Улучшение качества сна
- Медитативные и релаксирующие практики
- Социальная адаптация

ПРИМЕНЕНИЕ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В МИРЕ

Лидером по применению гомеопатических препаратов среди стран Европы является Франция. 43 % врачей Франции назначают своим пациентам гомеопатические средства. Здесь необходимо отметить, что средняя продолжительность жизни француза составляет 82,52 года. Гомеопатия широко применяется в Германии, Великобритании, Швейцарии, США, Мексике, Бразилии и Индии. Около 10 % популяции в мире принимают гомеопатические препараты [4]. Это глобальная тенденция последнего десятилетия. С каждым годом растет количество исследований по изучению физико-химических свойств гомеопатических препаратов [5]. Укрепляется связь между гомеопатией и доказательной медициной на основании анализа результатов многочисленных клинических испытаний, которые достоверно подтверждают эффективность и безопасность гомеопатических препаратов при различных заболеваниях [6], в том

числе в комплексной терапии острого и хронического болевого синдрома воспалительного характера.

ТРАУМЕЛЬ®С — ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

В мировой клинической практике обезболивания широко известен и успешно применяется уже в течение 80 лет гомеопатический препарат Траумель®С (Biologische Heilmittel Heel GmbH), в состав которого входит комплекс растительных и минеральных компонентов, обладающих выраженным противовоспалительным, обезболивающим, антиэкссудативным, кровоостанавливающим, регенерирующим и иммуномодулирующим действием [7]:

- Arnica montana
- Calendula officinalis
- Hamamelis virginiana
- Echinacea purpurea
- Chamomilla recutita
- Symphytum officinale
- Bellis perennis
- Hypericum perforatum
- Achillea millefolium
- Aconitum napellus
- Atropa belladonna
- Mercurius solubilis Hahnemanni
- Hepar sulfuris

Траумель® С выпускается в нескольких лекарственных формах:

- мазь для наружного применения
- капли для приема внутрь
- ампулы с раствором для внутримышечного и околосуставного введения
- таблетки для рассасывания

Преимуществом препарата Траумель®С является благоприятный профиль безопасности и отсутствие широкого спектра побочных эффектов, развитие которых возможно при применении НПВП и глюкокортикостероидов.

На сегодняшний день все больше ясности появляется в механизмах действия препарата Траумель®С. В исследовании Lussignoli S. и соавт. было установлено, что Траумель С снижает продукцию системного ИЛ-6 и уменьшает отек, компенсируя нерегулируемую воспалительную реакцию [8]. В исследовании Schneider C. in vitro на Т-клетках человека, моноцитах и эпителиоцитах желудочно-кишечного тракта было обнаружено, что Траумель®С ингибирует секрецию провоспалительных медиаторов ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-8 [9]. Это свидетельствует о том, что Траумель®С обладает способностью стабилизировать иммунные клетки. Это подтверждает тот факт, что ингредиенты препарата Траумель®С уже много

лет используются в терапевтических целях, например, *Echinacea purpurea* для усиления мезенхимальной защиты или стимуляции иммунитета [9]. Эффект препарата Траумель®С оказался больше, чем эффект суммы активных компонентов, причем несколько его ингредиентов действуют на различные фазы воспалительной реакции, что предполагает синергическое взаимодействие [8, 10]. Сопоставимая с НПВС эффективность пероральных, топических и инъекционных форм препарата Траумель®С была продемонстрирована при лечении различных воспалительных состояний [9, 10]. Недавнее беспрецедентное исследование показало, что Траумель®С является хорошей альтернативой глюкокортикостероидам при проведении эпидуральных блокад у пациентов с болью в спине для обезболивания и улучшения функционирования [11]. В лабораторных исследованиях изучались молекулярные механизмы действия препарата Траумель®С, а именно экспрессия транспортной РНК в ответ на повреждение тканей, сравнивалось влияние препарата Траумель®С и НПВС на медиаторы воспаления. В отличие от НПВС Траумель®С повышает экспрессию генов, ответственных за синтез провоспалительных факторов, без подавления циклооксигеназы-2, что способствует физиологичному и более быстрому восстановлению тканей и гомеостазу при минимизации нежелательных реакций [12–14].

ОТКРЫТИЕ РЕЗОЛЬВИНОВ — НОВЫЙ ЭТАП В ПОНИМАНИИ МЕХАНИЗМОВ ВОСПАЛЕНИЯ

Здесь необходимо пояснить, что на протяжении многих лет воспаление рассматривалось как пассивный процесс. В результате недавних исследований на молекулярном уровне было показано, что воспаление — это активный процесс, защитная реакция организма на повреждение тканей, направленная на восстановление тканевого гомеостаза. Были выделены провоспалительные и проразрешающие (pro-resolving) воспаление медиаторы (резольвины) (рис. 1) [15–16].

После открытия резольвинов стало возможным обоснование двух принципиально разных стратегий в купировании воспаления. А) противовоспалительная стратегия — ингибирование факторов, усиливающих воспаление, включая вазоактивные амины, эйкозаноиды, цитокины, хемокины и молекулы клеточной адгезии. В) стратегия разрешения воспаления — усиление факторов, необходимых для элиминации провоцирующих стимулов, а также снижения провоспалительного сигналинга с последующим клиренсом лейкоцитов (рис. 2) [17].

Возвращаясь к исследованию St Laurent и соавт. [14], в котором сравнивалось влияние диклофенака и Траумеля®С на экспрессию генов, можно конста-

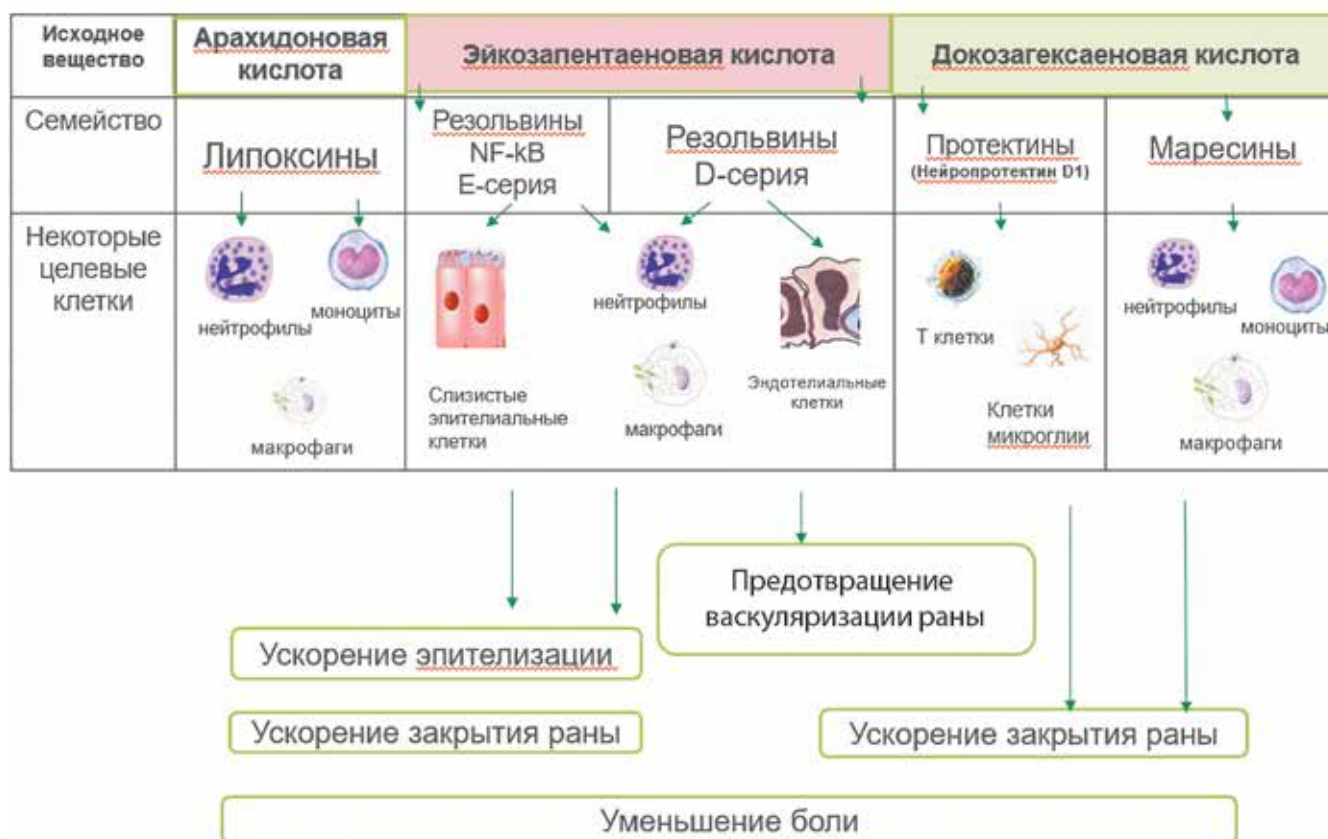


Рисунок 1. Провоспалительные факторы воспаления (SPM — specialized pro-resolving mediators)

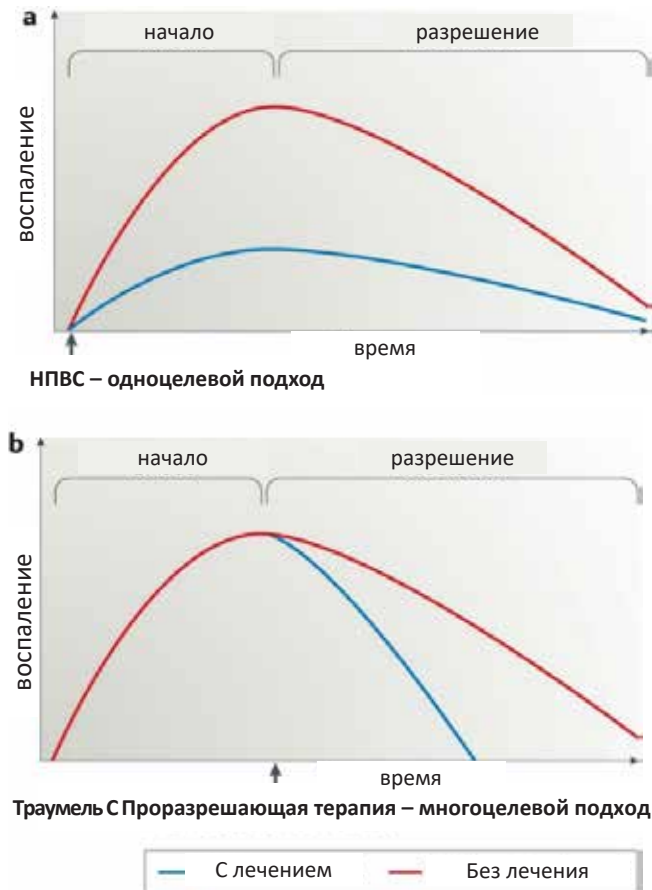


Рисунок 2. Сравнение стратегий: противовоспалительная (а) и направленная на разрешение воспаления (б)

тировать следующий факт — в ключевых реакциях, таких как защитный ответ (defense response), подвижность клеток (cell motility) и анти-апоптоз (anti-apoptosis), эффекты диклофенака противоположны эффектам препарата Траумель[®]С, который способствует процессу разрешения воспаления в отличие от диклофенака, ингибирующего синтез медиаторов воспаления (рис. 3). При ингибировании ЦОГ1 неселективными НПВП (диклофенак) побочные эффекты возникают из-за распространенности лейкотриенов, медиаторов ранней фазы аллергической / воспалительной реакции немедленного типа. Траумель[®]С подавляет синтез лейкотриенов, не подавляя ЦОГ2, что способствует сохранению путей синтеза про-разрешающих медиаторов (резолвинов). В результате восстанавливается баланс про/противовоспалительных медиаторов, направляя каскад воспалительных реакций в «физиологическое русло».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день накоплен довольно большой положительный опыт применения препарата Траумель[®] у пациентов с патологией опорно-двигательного

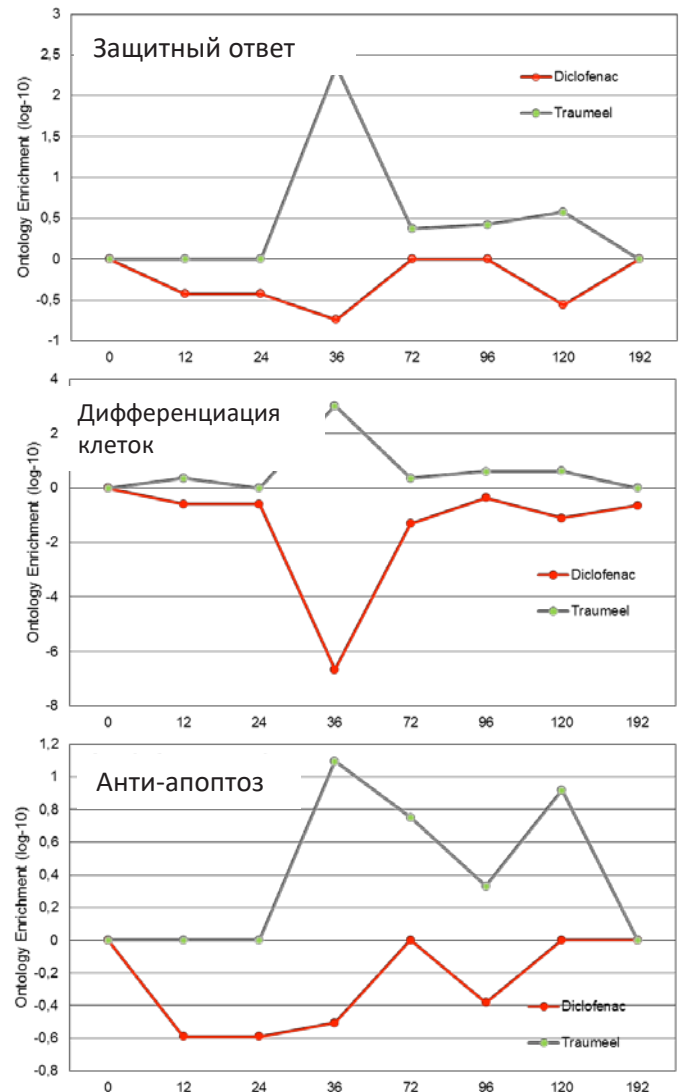


Рисунок 3. Влияние диклофенака и Траумеля[®]С на экспрессию генов

аппарата воспалительного, дегенеративного и травматического характера. Имеются убедительные доказательства эффективности препарата Траумель[®]С при лечении острых растяжений связок, свидетельства в пользу целесообразности его применения у пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом и травмами колена, сопровождающимися суставным выпотом. Подтверждена эффективность препарата при подострых патологиях, связанных с растяжением мышц и сухожилий, таких как эпикондилит и тендинит. Траумель[®]С, в отличие от НПВП, обладает многоцелевым иммуномодулирующим действием и способен «регулировать воспаление», не оказывая влияния на путь синтеза простагландинов. Многокомпонентное действие препарата Траумель[®]С осуществляется с вовлечением множества путей, что обуславливает своеобразие механизма его действия и безопасность в сравнении с одноком-

понентными препаратами, что позволяет рекомендовать Траумель® С пациентам с болевым синдромом различной этиологии в составе индивидуально подобранной комплексной терапии.

Литература

1. K. Karos, A. Williams, A. Meulders, J. Vlaeyen. Pain as a threat to the social self a motivational account. *PAIN* 159 (2018) 1690–1695.
2. Eric W. de Heer, Margreet ten Have, Harm W. J. van Marwijk, Jack Dekker, Aartjan T. F. Beekman, Ron de Graaf, Christina M. van der Feltz-Cornelis. Pain as a risk factor for common mental disorders. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2: a longitudinal, population-based study. *PAIN* 159 (2018) 712–718.
3. Eric J. Roseen, Mikhael P. Lavalley et al. Association of Back Pain with All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Older Women: a Cohort Study. *Journal of General Internal Medicine* 34 (2019) 90–97.
4. C. Relton, K. Cooper, P. Veksveen, P. Fibert, K. Thomas. Prevalence of homeopathy use by the general population worldwide: a systematic review. *Homeopathy* 106 (2017) 69–78.
5. S. Klein, S. Wurtenberger, U. Wolf, S. Baumgarten, A. Toumier. Physiochemical Investigations of Homeopathic Preparations: A Systematic Review and Bibliometric Analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 24 (2018) 409–421.
6. R. Mathie, N. Ramparsad, L. Legg et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* (2017), 6:63.
7. Pilipovich A. A. Chronic pain in diseases of the musculoskeletal system: the use of antihomotoxic medications. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 128–32. [in Russian].
8. Lussignoli S, Bertani S, Metelmann H, Bellavite P, Conforti A. Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. *Complementary Therapies in Medicine* 1999 Dec; 7 (4):225–30.
9. Schneider C. Traumeel — an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries. *International Journal of General Medicine* 2011; 4:225–34.
10. Grech D, Velagala J, Dembek DJ, Tabac B. Critical literature review of the homeopathic compound Traumeel for treatment of inflammation. *Pharmacology & Pharmacy* 2018 Mar; 9 (3):67–83.
11. Ehlert D, Majihoo A. Traumeel epidural injection: a viable alternative to corticosteroids — a five-patient case study. *Cureus* 2019 Nov; 11 (11):e6196.
12. Muders K, Pilat C, Deuster V, Frech T, Krüger K, Pons-Kühnemann J, Mooren FC. Effects of Traumeel (Tr14) on recovery and inflammatory immune response after repeated bouts of exercise: a double-blind RCT. *European Journal of Applied Physiology* 2017 Mar; 117 (3):591–605.
13. St Laurent G 3rd, Seilheimer B, Tackett M, Zhou J, Shtokalo D, Vyatkin Y, Ri M, Toma I, Jones D, McCaffrey TA. Deep sequencing transcriptome analysis of murine wound healing: effects of a multicomponent, multitarget natural product therapy-Tr14. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2017 Aug; 4:57.
14. St Laurent G 3rd, Seilheimer B, Tackett M, Zhou J, Shtokalo D, Vyatkin Y, Kapranov P, Toma I, McCaffrey TA. Deep sequencing transcriptome analysis of the effect of traumeel versus diclofenac therapeutic action in wound healing. *Annals of Rheumatic Diseases* 2017 Jun; 76 (Suppl 2):2–202.
15. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010; 140 (6):771–776.
16. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010; 140 (6):871–882.
17. Fullerton JN, Gilroy DW. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Aug; 15 (8):551–67.

Анти-CGRP терапия в лечении мигрени: сомнения и восторги

Подготовлено по материалам симпозиума в формате панельной дискуссии в вопросах и ответах в рамках X Международного междисциплинарного конгресса «Manage Pain» (Управляй болью), 14–16 ноября 2019 г., Москва

Спикеры:

Месуд Ашина (Дания) — д-р мед. наук, профессор неврологии Национального Университета Копенгагена, руководитель отдела исследований мигрени Датского центра головной боли. Президент международного общества по головной боли (IHS)

Амелин Александр Витальевич — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Первого Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им. акад. И. П. Павлова.

Табеева Гюзель Рафкатовна — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Первого Московского государственного Медицинского Университета им. И. М. Сеченова, президент Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ).

Согласно существующим исследованиям роль CGRP доказана при развитии болевых синдромов при мигрени, остеоартритах, дегенерации межпозвонковых дисков. Почему клиническая эффективность анти-CGRP терапии доказана только при мигрени?

Кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP, calcitonin gene-related peptide) является членом семейства пептидов кальцитонина, которое также включает кальцитонин, аденомедуллин и амилин. CGRP существует в двух изоформах — α -CGRP и β -CGRP. α -CGRP состоит из 37 аминокислот и образуется в результате альтернативного сплайсинга гена кальцитонина CGRP, расположенного в 11 хромосоме [1]. β -CGRP менее изучен, отличается от α -CGRP тремя аминокислотами и кодируется в отдельном гене. CGRP продуцируется в центральных и периферических нейронах, играет роль мощного вазодилататора, принимает участие в передаче ноцицепции. Функция и экспрессия CGRP отличаются в зависимости от места синтеза. Развитие клинической картины мигрени связывают с α -CGRP, поэтому терапевтической мишенью выбрана именно эта изоформа. β -CGRP локализуется в регионе кишечника и в меньшей степени задействован в механизмах центральной нейрорегуляции. Результаты клинических исследований эффективности анти-CGRP терапии с использованием специфических моно-

клональных антител при мигрени, диагностически гомогенного заболевания, демонстрируют обнадеживающие результаты, тогда как на сегодняшний день нет данных об успешности этой терапии у пациентов с остеоартритом и с дегенерацией межпозвонковых дисков, возможно, ввиду патогенетической гетерогенности нозологий. Поэтому есть все основания сосредоточиться на очень сложной категории пациентов с мигренью, качество жизни которых можно значительно улучшить с помощью анти-CGRP терапии.

Подбор доз моноклональных антител осуществлялся экспериментальным путем с использованием капсаицина, который вводился подкожно в титруемых дозах, чтобы достигнуть эффекта блокирования периферического нейронального ответа. Терапевтически эффективные дозы капсаицина служат клиническим ориентиром в дозах анти-CGRP моноклональных антител у пациентов с мигренью [2–4].

Для прогнозирования успешности применения анти-CGRP терапии у пациента с мигренью возможно проведение теста-провокации приступа, который предполагает внутривенную инфузию CGRP. По итогам теста в 66 % случаев у пациентов в течение 2 ч наблюдается головная боль, а в 34 % случаев приступ мигрени не развивается. Пациенты, у которых развилась мигрень на фоне инфузии

Таблица. Исследования 3 фазы анти-CGRP [9]

Эпизодическая мигрень	Исследования 3 фазы	Первичная конечная точка	Продолжительность исследования
Эренумаб	APISE STRIVE	Количество дней с мигренью в месяц	9–12 недель 4–6 месяца
Фреманезумаб	HALO	—	1–3 месяца
Галканезумаб	EVOLVE-1 EVOLVE-2	—	1–6 месяцев 1–6 месяцев
Эптинезумаб	PROMISE-1	—	1–6 месяцев
Хроническая мигрень	Исследования 3 фазы	Первичная конечная точка —	Продолжительность исследования
Фреманезумаб	HALO	Количество дней с головной болью (как минимум умеренно выраженной)	1–3 месяца
Фреманезумаб	FOCUS	Количество дней с мигренью в месяц	—
Галканезумаб	REGAIN	Количество дней с мигренью в месяц	—
Эптинезумаб	PROMISE-2	Количество дней с мигренью в месяц	—

CGRP, положительно реагируют на анти-CGRP терапию. Пациенты, у которых не развилась мигрень на фоне инфузии CGRP, оказываются резистентны к анти-CGRP терапии. Это служит косвенным показателем участия CGRP в патогенезе мигрени [5].

Фреманезумаб — это полностью гуманизированное моноклональное антитело (IgG2Δa), которое эффективно и селективно связывается с лигандом CGRP и блокирует связывание обеих изоформ CGRP с его рецептором [6–8, 12].

Полученные результаты 2 фазы послужили основанием для включения этих препаратов в исследования 3 фазы [9]. В настоящий момент исследования 3 фазы завершены для четырех моноклональных антител-галканезумаба, эптинезумаба, фреманезумаба и эренумаба. Все молекулы продемонстрировали достоверную эффективность у пациентов с эпизодической и хронической мигренью. Фреманезумаб, галканезумаб и эренумаб вводятся подкожно.

Будут ли эффективны анти-CGRP моноклональные антитела при неэффективности существующей профилактической терапии?

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы эффективности и переносимости эренумаба у пациентов с эпизодической мигренью, которые не ответили на предшествующее лечение 2–4 курсами профилактических препаратов, получены обнадеживающие результаты. При подкожном введении 140 мг эренумаба у 30 % пациентов отмечено уменьшение на 50% и более числа дней с мигренью по сравнению с 14 % плацебо [10].

В исследовании CONQUER по оценке галканезумаба (120 мг подкожно) у пациентов с мигренью, не отвечавшим на лечение, было отмечено достоверное уменьшение числа дней с мигренью по сравнению с плацебо.

В исследовании FOCUS оценивался фреманезумаб для профилактики мигрени у пациентов с документально зафиксированной неэффективностью предшествующей профилактической терапии до 4 классов препаратов. Был получен достоверный результат уменьшения числа дней с мигренью уже в первую неделю лечения фреманезумабом [11].

В клинической практике есть примеры пациентов с многолетней хронической мигренью, которые отметили положительный эффект анти-CGRP терапии уже на 2 день лечения — впервые за много лет у них НЕ БОЛЕЛА ГОЛОВА. Это профессиональный успех врача-невролога, который помог практически безнадежному пациенту с помощью анти-CGRP терапии.

Какова дальнейшая тактика, если пациенты пропускают введение очередной дозы анти-CGRP моноклональных антител?

Проблема комплаенса в случае терапии моноклональными антителами практически не стоит. Это связано с удобством применения — 1 раз в месяц подкожно. Но если возникла ситуация пропуска дозы, то в случае фреманезумаба ее необходимо ввести как можно скорее. Возмещение пропущенной дозы путем ее удвоения не требуется. При пропуске дозы галканезумаба пациенты должны быть проинформированы о необходимости ввести пропущенную дозу как можно скорее и затем возобновить ежемесячное введение [12, 13].

Существует ли риск лекарственных взаимодействий? Существуют ли долгосрочные данные клинических исследований? Есть ли данные о возможности сочетания анти-CGRP терапии с немедикаментозными методами лечения?

На сегодняшний день рынок США и Европы располагает несколькими анти-CGRP моноклональными антителами. Они имеют сходную клиническую эффективность, отличаются некоторыми фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Мы имеем дело с одним классом лекарственных средств, которые воздействуют либо на лиганд (фреманезумаб, галканезумаб, эптинезумаб), либо на рецептор лиганда (эренумаб) [14].

В основе благоприятного профиля безопасности анти-CGRP моноклональных антител лежат их фармакокинетические параметры. Они не метаболизируются в печени, поэтому не имеют токсических активных метаболитов, которые могли бы изменять их фармакодинамические параметры. Препараты имеют ограниченное распределение, что по данным клинических исследований не уменьшает эффективность, но минимизирует возможное побочное действие. Молекулярная масса анти-CGRP моноклональных антител велика, что обуславливает незначительный процент проникновения через ГЭБ и отсутствие влияние на клеточный и гуморальный иммунитет, в отличие от классов препаратов, применяемых при онкологических и ревматических заболеваниях. Основные эффекты анти-CGRP моноклональных антител реализуются не в ЦНС, а в периферическом отделе нервной системы и сосудах твердой мозговой оболочки [15, 16].

Особенности фармакокинетики идеально подходят для профилактики хронических заболеваний ($T_{1/2}$ от 21 до 33 дней), что позволяет применять их раз в месяц, а в случае фреманезумаба и эптинезумаба — 1 раз в 3 месяца.

По итогам клинических исследований были зарегистрированы незначительные нежелательные явления в течение 3 мес лечения. Наиболее часто наблюдались боль в месте инъекции, уплотнение или эритема в месте инъекции, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит, головкружение, тошнота [17].

В долгосрочном исследовании фреманезумаба у пациентов в среднем на 50 % уменьшалось количество дней с мигренью. Необходимо отметить, что в исследовании была категория пациентов, у которых на фоне лечения мигрень остановилась в своем течении. У пациентов с хронической мигренью через 2 месяца 100% эффект излечения наблюдался

у 4 % пациентов, включенных в исследование, через 3 мес — у 5 %, а через год — у 10 %. Это очень хороший результат у пациентов, которые ранее считались неизлечимыми. Нежелательные явления на фоне лечения были выражены незначительно [18, 19].

Можно ли комбинировать анти-CGRP моноклональные антитела с другими видами профилактической терапии?

Рекомендации Европейской Федерации по лечению головной боли [20]

Использование анти-CGRP моноклональных антител в профилактике мигрени

— У пациентов с частой эпизодической мигренью до начала терапии предлагается прекратить прием пероральных профилактических препаратов, если в анамнезе не было хронической мигрени.

— В случае хронической мигрени добавить анти-CGRP моноклональные антитела и продолжить лечение. В дальнейшем переоценить возможность отмены.

— У пациентов с хронической мигренью, которые находятся на лечении пероральными препаратами с неадекватным ответом, добавить анти-CGRP моноклональные антитела и рассмотреть возможность дальнейшей отмены пероральных препаратов.

— У пациентов с хронической мигренью отменяют ботулинический токсин типа А, назначают анти-CGRP моноклональные антитела с возможностью в дальнейшем добавить пероральные препараты.

Существуют ли дополнительные маркеры, предикторы мигренозного инсульта? Рассматривается ли эндотелиальная дисфункция как одна из причин данного осложнения мигрени?

Мигренозный инсульт крайне редкое осложнение мигрени. При оценке рисков в исследованиях случай-контроль были выявлены факторы, которые могут увеличить вероятность нарушения мозгового кровообращения в популяции лиц моложе 45 лет. Это женский пол, наличие мигрени с аурой, курение и применение оральных контрацептивов. Эти факторы статистически незначимо повышают риск ишемического инсульта. По общим данным, в популяции фиксируется 3 % ишемических инсультов, у лиц моложе 45 лет — 15 %. Процент мигрень-ассоциированных инсультов колеблется от 0,3 до 0,5 %. Это острое состояние возникает на фоне приступа мигрени с симптомами ауры, которая персистирует, длится более 60 мин, и на нейровизуализации наблюдаются очаговые изменения, которые коррелируют с этим дефектом [21].

Рассматривать эндотелиальную дисфункцию, как одну из причин данного осложнения мигрени, теоретически можно в контексте сердечно-сосудистой коморбидности, но прямой связи между этими явлениями не выявлено. Это заключение можно сделать на основании 27 проведенных клинических исследований оценки маркеров эндотелиальной дисфункции при мигрени, в которых не было обнаружено корреляции между изменениями уровней маркеров и очаговыми изменениями белого вещества, характерными для приступа мигрени [22, 23].

**Эффективность профилактической терапии оценивается на 3 месяце. Можно ли получить эффект анти-CGRP терапии раньше?
Что делать, если получен частичный ответ на терапию? Кому она противопоказана?**

В краткосрочных исследованиях эффективности фреманезумаба первые результаты получены на 3–7 сутки, но долгосрочные исследования достоверно демонстрируют уверенный рост эффекта при длительном приеме. Данные об эффективности фреманезумаба, полученные в ходе исследования HALO 3 фазы и долгосрочного исследования у пациентов с хронической мигренью, демонстрируют, что доля пациентов с 75 % ответом на терапию при режимах дозирования 1 р/мес и 1 р/3 мес с течением времени сохраняется и увеличивается [18]. Это говорит о том, что в случае анти-CGRP терапии рекомендовано продолжительное лечение (до 1 года) для получения оптимального эффекта у большего числа пациентов.

Анти-CGRP терапия практически не имеет противопоказаний, но есть ряд состояний, при которых следует воздержаться от ее назначения. Это беременность, кормление грудью, алкоголизм, наркомания, тяжелые психические расстройства и цереброваскулярная патология. Эти категории пациентов не включались в исследования [20].

Кому следует рекомендовать терапию моноклональными антителами?

В соответствии с международными рекомендациями анти-CGRP терапия может быть рекомендована пациентам с эпизодической и хронической мигренью при неэффективности более двух видов лечения, и в случае, если не может быть использован другой вид терапии из-за коморбидных заболеваний, побочных эффектов или низкого комплаенса [20]. По статистике у 40 % пациентов с мигренью отмечается головная боль более 4 дней в месяц. И только 15 % из них применяют профилактическую терапию,

и еще 80 % из этих 15 % прекращают лечение через 12 мес. Это свидетельствует о том, что необходимо информировать врачей и пациентов об эффективности анти-CGRP терапии, которая имеет очень хороший клинический потенциал в лечении пациентов с эпизодической и хронической мигренью.

Литература

- Amara SG et al. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products *Nature* 1982; 298 (5871): 240–4.
- Lassen et al CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002 Feb;22 (1):54–61.
- Asghar MS et al. Evidence for a vascular factor in migraine *Ann Neurol* 2011 Apr;69 (4):635–45.
- Guo et al. Toward a pragmatic migraine model for drug testing: I. Cilostazol in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2016 Feb;36 (2):172–8.
- Hansen, J. M., Hauge, A. W., Olesen, J. & Ashina, M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010;30:1179–1186.
- Bigal ME, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development *Headache*. 2013;53 (8):1230–1244.
- Harding FA, et al. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: residual immunogenicity resides in the CDR regions *MAbs*. 2010;2 (3):256–265.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аджови.
- Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain*. 2019; 20 (1): 37.
- Reuter U et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study *Lancet*. 2018 Nov 24;392 (10161):2280–2287.
- Ferrari MD et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019 Sep 21;394 (10203):1030–1040.
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_en.pdf (Доступно 24.07.2020)
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_en.pdf (Доступно 24.07.2020)
- Bigal ME et al. Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:886–895.
- Harding FA et al. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies Residual immunogenicity resides in the CDR regions. *MAbs* 2010;2:256–265.
- Silberstein S, Lenz R, Xu C. Therapeutic Monoclonal Antibodies: What Headache Specialists Need to Know. *Headache*. 2015 Sep;55 (8):1171–82.
- Silberstein S et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2113–2122.
- Newman LC et al. Long-Term Impact of Fremanezumab on Response Rates: Results of a 1-year Study. Presented at The 13th European Headache Federation (EHF) Congress, Athens, Greece, June 2019 (e-Poster 010). <https://www.ehf2019.com/e-posters>.
- Goadsby PJ et al. Long-term efficacy and safety of fremanezumab in migraine: Results of a 1-year Study. Presented at The 13th European Headache Federation (EHF) Congress, Athens, Greece, June 2019 (e-Poster 015). <https://www.ehf2019.com/e-posters>
- Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019 Jan 16;20 (1):6.
- Harriott AM., Barrett KM. Dissecting the association between migraine and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2015) 15:5.
- Maturana MA et al. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics*. 2007;62 (1):77–86.
- Butt JH., et al. Endothelial function in migraine with aura — a systematic review. *Headache* 2015;55:35–54.
- Bigal et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. *Neurology* 2016;87:41–48.
- Lipton RB et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343–349

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева». 115054, г. Москва, ул. Валуева, д. 35, тел. +7-495-644-22-34, факс +7-495-644-22-35

AJO-RU-00015-DOC

Меньше мигрени.
Больше радостных
моментов!

АДЖОВИ

фреманезумаб

раствор для подкожного
введения, 150 мг/мл



АДЖОВИ – первый в России таргетный препарат,
созданный специально для профилактики мигрени^{1-3, *}

- ✓ **100% освобождение от приступов у каждого пятого пациента с эпизодической мигренью, по данным исследования HALO⁴**
- ✓ **У 2/3 пациентов с эпизодической мигренью сократилось количество дней с мигренью в два и более раза^{4, **}**
- ✓ **Около половины пациентов с эпизодической мигренью достигли двукратного сокращения дней с мигренью за 1 неделю лечения^{5-8, **}**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата. Регистрационный номер: ЛП-006070 от 04.02.2020. Торговое наименование препарата: Аджови. Международное непатентованное наименование: Фреманезумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Показания к применению: Профилактическое лечение мигрени у взрослых, имеющих 4 и более дней с мигренью в месяц. Способ применения и дозы: Терапию следует начинать под руководством врача, имеющего опыт в диагностике и лечении мигрени. Препарат назначается пациентам, имеющим 4 и более дней с мигренью в месяц. Доступны два режима дозирования: 1) 1 раз в месяц: один, предварительно заполненный раствором препарата, шприц для инъекций (225 мг) или 2) 1 раз в три месяца: три, предварительно заполненных раствором препарата, шприца для инъекций (675 мг), которые вводятся посредством трех последовательных инъекций. (Полную информацию см. в инструкции по применению). Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Возраст до 18 лет. Побочное действие: боль, уплотнение, эритема; зуд и др. (полную информацию о побочных действиях см. в инструкции по применению). С осторожностью: Пациенты с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. AJO-RU-NP-00006-DOC

* Аджови (фреманезумаб) первое в России зарегистрированное анти-CGRP -моноклональное антитело. ЛП-006070 от 04.02.2020

** Согласно данным клинического исследования HALO⁽⁵⁻⁸⁾

1. Номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения Аджови (Фреманезумаб): ЛП-006070 от 04.02.2020. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аджови. 3. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine. Expert Opin Biol Ther. 2019 Aug;19(8):763-771. doi: 10.1080/14712598.2019.1627323. 4. Newman LC et al. Long-Term Impact of Fremanezumab on Response Rates: Results of a 1-year Study. Presented at The 13th European Headache Federation (EHF) Congress, Athens, Greece, June 2019 (e-Poster 010). <https://www.ehf2019.com/e-posters>. 5. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017;377:2113–2122. 6. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999–2008. 7. Yeung Paul P. et al. Early Onset of Action With Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine. Presented at the 11th European Headache Federation (EHF) Congress, Rome, Italy. December 1–3, 2017 (P114). 8. Yeung Paul P. et al. Early Onset of Action of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. Presented at the 11th European Headache Federation (EHF) Congress, Rome, Italy. December 1–3, 2017 (P53).

За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валуева, д. 35. Тел.: +7 495 644-22-34, звонок по Москве бесплатный, из других городов – платный. Факс: +7 495 644-22-35. E-mail: info@teva.ru.

Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. AJO-RU-00011-DOK.

ОТКРЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТИ
для доступного здоровья

teva



**MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**



XI

М О С К В А

**19–21 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2020**

М О С К В А

managepain.ru

**Впервые
в 3D формате**

**Междисциплинарный
Международный
Конгресс**

**Manage Pain
«Управляй болью»**

19-21 ноября



**АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ**

Целекоксиб: от фармакологии к доказательной клинической практике

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

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

*Целебрекс® — самый назначаемый коксиб в мире**

* аналитические данные американской компании IMS Health, предоставляющей информацию для индустрии здравоохранения с 1954 г.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее востребованные средства для лечения боли при острых и хронических заболеваниях различной этиологии. В 2017 г. объем продаж НПВП в России составил 125 млн упаковок. Представители этой группы препаратов различны по химической структуре, но сходны по механизму действия, обладая способностью ингибировать фермент циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2), что, в свою очередь, приводит к снижению синтеза медиаторов воспаления простагландинов. НПВП подразделяют на селективные — коксиды («COX-2 inhibitor») и неселективные. Неселективные НПВП в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ-2, но и структурный аналог этого фермента ЦОГ-1, активность которого играет большую роль в поддержании ряда важных функций организма, в частности, устойчивости слизистой оболочки ЖКТ к повреждающему действию внешних агрессивных факторов. Абсолютное большинство зарегистрированных в РФ НПВП — 25 международных непатентованных наименований — неселективные. И только два представителя этой группы — целекоксиб и эторикоксиб избирательно взаимодействуют с ЦОГ-2, не затрагивая ЦОГ-1, и, соответственно, не оказывая негативного влияния на слизистые оболочки ЖКТ, что является серьезным клиническим преимуществом. В России целекоксиб зарегистрирован под торговым наименованием Целебрекс® (Pfizer).

Оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов

Эффективность различных НПВП при использовании в терапевтических дозах не отличается. Это подтверждают данные многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых сравнивалось аналгетическое и противовоспа-

лительное действие селективных и неселективных НПВП при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [1–5]. В исследовании Stam W. и соавт. демонстрируется оценка эффективности различных НПВП при остеоартрите, проведенная в ходе мета-анализа 29 РКИ (N = 18 000). Отличие динамики общего состояния больных (в миллиметрах визуальной аналоговой шкалы — ВАШ) между НПВП и плацебо составило: для напроксена 1000 мг/сут — 12,9 (95 % доверительный интервал (ДИ) — 8,2–17,7), ибупрофена 2400 мг/сут — 9,0 (95 % ДИ 5,0–13,1), диклофенака 150 мг — 16,2 (95 % ДИ 11,7–20,6), целекоксиба 200 мг — 14,7 (95 % ДИ 12,1–17,3), эторикоксиба 30 мг — 14,2 (95 % ДИ 12,6–16,8), эторикоксиба 60 мг — 16,2 (95 % ДИ 12,7–19,8) [6].

В 2017 г. были опубликованы данные кохрановского обзора Puljak L. и соавт., в котором сравнивалась эффективность целекоксиба, плацебо и неселективных НПВП при остеоартрите коленного, тазобедренного или обоих коленных и тазобедренных суставов. Средняя продолжительность заболевания составила 7,9 лет, возраст участников 62 (± 10) года. Были проанализированы результаты 36 РКИ, в которых приняли участие 17296 пациентов, из которых 9402 получали целекоксиб в дозе 200 мг/день, 7804 — неселективные НПВП (напроксен или диклофенак), 5955 — плацебо. Обзор продемонстрировал отсутствие значимого различия по эффективности между целекоксибом и традиционными НПВП. Стандартное отличие средних значений эффекта при остеоартрите (уменьшение боли при сроке наблюдения до 24 недель) составило 0,0 (95 % ДИ от — 0,1 до 0,1) [7].

В мета-анализе Кохрановского общества в 2017 г. Fidahic M. и соавт. проводили аналогичное сравнение эффективности целекоксиба с неселективными НПВП и плацебо при ревматоидном артрите, системном

аутоиммунном заболевании, которое вызывает распространенное и стойкое воспаление синовиальной оболочки суставов и оболочек сухожилий. В настоящее время не существует лекарства от ревматоидного артрита, и лечение направлено на устранение боли, достижение стабильной ремиссии и улучшение подвижности. В анализ было включено восемь РКИ продолжительностью от 4 до 24 недель, опубликованных в период с 1998 по 2014 год, в которых приняли участие в общей сложности 3988 пациентов (средний возраст 54 года), большинство из которых составляли женщины (73 %) со средней продолжительностью заболевания 9,2 года. В двух исследованиях пациенты получали целекоксиб в дозе 200 или 400 мг в день или плацебо (N = 873). Группа целекоксиба показала значительное клиническое улучшение по сравнению с плацебо (абсолютное улучшение на 15 %; 95 % ДИ от 7 до 25); относительный риск (ОР) 1,53, 95 % ДИ от 1,25 до 1,86; (NNT, number needed to treat — число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения > 50 % от исходного уровня = 7, 95 % ДИ от 5 до 13). Обезболивающий эффект был выше в группе целекоксиба (абсолютное улучшение на 11 %; 95 % ДИ от 8 до 14); NNT = 4, 95 % ДИ от 3 до 6), но в отношении улучшения физических функций результаты были выражены незначительно (MD -0,10, 95 % ДИ 0,29–0,10). Вероятность достижения 20 % улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ответа ACR20) при РА составила (ОР 1,10, 95 % ДИ 0,99–1,23). Результаты мета-анализа демонстрируют улучшение клинической картины заболевания и выраженный обезболивающий эффект на фоне терапии целекоксибом, но отсутствие влияния на физическую функцию по сравнению с плацебо. Необходимо отметить, что пациенты, принимавшие целекоксиб, не покидали исследования по причине развития нежелательных эффектов, что подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата [8].

Зависимость эффекта от дозы и пути введения

Обезболивающий и противовоспалительный потенциал НПВП в значительной степени определяется дозой препарата. Эта зависимость не всегда имеет линейный характер, тем не менее применение более высоких доз может обеспечить более выраженный эффект. В качестве примера можно привести мета-анализ 10 РКИ (N = 1785), в которых оценивалось действие целекоксиба 200 и 400 мг при однократном приеме для купирования острой боли. Индекс NNT составил для этих доз 4,2 и 2,6; повторное обезболивание потребовалось через 6,6 и 8,4 ч соответственно [9]. Результаты анализа 10 РКИ достоверно подтверждают, что применение более высоких доз НПВП ассоциировано с повышением уровня обезболивания.

Необходимо обратить внимание на преимущества перорального приема НПВП, вопреки устойчивому мнению о необходимости в/м введения препарата для обеспечения более выраженного и быстрого обезболивающего эффекта. Данный вопрос рассматривался в систематическом обзоре 26 РКИ (N = 2225), в которых сравнивали эффект различных методов введения НПВП: в/в и в/м инъекций, ректальных свечей, внутриваневого введения и перорального приема. Показания для назначения НПВП включали скелетно-мышечные заболевания, послеоперационную боль, почечную колику и дисменорею. Существенных различий в анальгетическом действии различных лекарственных форм НПВП отмечено не было. Единственное достоверное преимущество было показано для в/в введения НПВП, в сравнении с пероральным приемом, при купировании почечной колики [10]. Скорость обезболивания может иметь принципиальное значение при интенсивной острой боли (травмы, хирургические вмешательства, почечная и билиарная колика, острая боль в нижней части спины и др.) [11–14]. В этой ситуации использование в/в или в/м инъекций НПВП, а также быстрорастворимых форм для перорального приема вполне оправдано. Однако преимущество таких методов введения сохраняется лишь на протяжении первых суток лечения. Необходимо учитывать, что инъекции могут вызывать серьезные осложнения — повреждение, воспаление и инфицирование мягких тканей в области введения препарата [15–17]. При необходимости длительной обезболивающей и противовоспалительной терапии рекомендуется пероральный прием НПВС как наиболее безопасный и эффективный.

Преимущества по сравнению с парацетамолом и опиоидами

НПВП более эффективны для купирования боли, чем парацетамол, что подтверждается серией РКИ и соответствующим мета-анализом [41]. Это демонстрирует, в частности, оценка результатов двух однотипных перекрестных 12-недельных РКИ PACES-a и PACES-b, в которых сравнивали эффективность целекоксиба 200 мг, парацетамола 4 г/сут и плацебо у 1080 больных остеоартритом коленных или тазобедренных суставов. Суммарная эффективность НПВП, оцененная по динамике индекса WOMAC, оказалась примерно на 40 % выше, чем у парацетамола ($p < 0,05$); при этом сами пациенты значительно чаще отдавали предпочтение целекоксибу по сравнению с парацетамолом — 53 % против 24 % ($p < 0,001$) в PACES-a и 50 % против 32 % ($p = 0,009$) в PACES-b [18].

По данным ряда РКИ, при патологии костно-мышечной системы и боли, связанной с небольшими операциями, НПВП не уступают «мягким» опиоидным

препаратам, таким как трамадол и кодеин, и даже превосходят их [13, 19–22]. Доказательством этого факта могут служить, например, результаты двух 6-недельных РКИ (N = 1598), в которых сравнивали эффективность целекоксиба 400 мг/сут и трамадола 200 мг/сут у пациентов с хронической болью в нижней части спины. В обеих работах целекоксиб показал более значимое снижение боли, чем трамадол. Так, в первом РКИ доля пациентов с улучшением > 30 % составила 63,2 и 49,9 %, во втором — 64,1 и 55,1 % (p = 0,001). При этом число нежелательных явлений на фоне приема целекоксиба было значительно ниже: из-за лекарственных осложнений лечение пришлось прервать лишь у 4 % пациентов, получавших этот препарат, и у 16 % больных, принимавших трамадол [22].

Длительность курса лечения

Ранее многие эксперты рекомендовали использовать НПВП при заболеваниях костно-мышечной системы лишь короткими курсами, достаточными для купирования острой боли или подавления эпизодов усиления хронической боли. Однако есть данные, что длительное непрерывное применение НПВП может обеспечить лучший контроль симптомов болезни, чем их использование в режиме «по требованию» [23, 24]. Об этом свидетельствуют, в частности, данные РКИ, в котором 853 больных ОА в течение 6 месяцев получали целекоксиб 200 мг «по требованию» (только при обострении) или постоянно (независимо от наличия боли). Если на фоне приема НПВП «по требованию» обострения возникали практически ежемесячно (0,93 эпизода в месяц), то у принимавших целекоксиб постоянно — почти в 2 раза реже (0,54; p < 0,001) [24].

Особое значение имеет применение НПВП при спондилоартрите, в частности, анкилозирующем спондилите. В настоящее время есть веские доказательства, подтверждающие способность НПВП замедлять процесс анкилоза осевого скелета при спондилоартрите [25–27]. Поэтому НПВП рассматриваются как важное патогенетическое средство для лечения спондилоартрита, их рекомендуется использовать длительно, непрерывно в средних и высоких дозах, даже при отсутствии выраженной мышечно-скелетной боли [28]. В исследовании A. Wanders и соавт. [29] 205 больных анкилозирующим спондилитом в течение 2 лет получали целекоксиб в дозе 200 мг/сут, половина из них — ежедневно, независимо от наличия симптомов, а вторая половина — только при необходимости купировать боль («по требованию»). Основным критерием эффективности терапии была динамика рентгенологических изменений позвоночника. За период наблюдения ухудшение рентгенологиче-

ской картины на фоне постоянного приема целекоксиба было отмечено в 2 раза реже, чем при его применении «по требованию». Так, доля больных, имевших какие-либо изменения рентгенологической картины, составила в исследуемых группах 23 и 45 %, доля пациентов, у которых отмечалась серьезная отрицательная динамика, 11 и 23 % соответственно (p < 0,001).

Новая редакция Рекомендаций по безопасному применению нестероидных противовоспалительных препаратов

В 2015 г. группой экспертов различных медицинских специальностей были представлены рекомендации по рациональному использованию НПВП, включающие алгоритм персонифицированного назначения этих препаратов с учетом факторов риска нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и ЖКТ [30]. Однако за последнее время появились новые данные, существенно меняющие ряд представлений об эффективности и безопасности НПВП, что потребовало пересмотра существующих рекомендаций. В апреле 2017 г. было проведено совещание экспертов, в ходе которого на основании анализа данных клинических и эпидемиологических исследований, рекомендаций российских и международных врачебных сообществ, а также опыта практической работы был сформулирован ряд положений, которые стали основой для новой редакции рекомендаций по рациональному использованию НПВП в реальной клинической практике [31]. Ключевым моментом новых рекомендаций является профилактика НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ и ССС.

Выбор наиболее безопасных для желудочно-кишечного тракта нестероидных противовоспалительных препаратов

Среди всех НПВП наименьший риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ показан для целекоксиба. Подтверждением этого служит мета-анализ 52 РКИ (N = 51048), в которых сравнивалась безопасность целекоксиба, неселективных НПВП и плацебо. Критерием оценки было суммарное негативное влияние на ЖКТ, включавшее частоту кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, развития клинически выраженных язв и анемии (снижение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л), связанного с кишечной кровопотерей. Частота этих осложнений не различалась при использовании целекоксиба и плацебо и была более чем в 2 раза выше при приеме традиционных НПВП: 1,0; 0,9 и 2,3 эпизода на 100 пациенто-лет [32].

В РКИ CONDOR Chan F.K. и соавт. было показано, что целекоксиб реже вызывает нежелательные

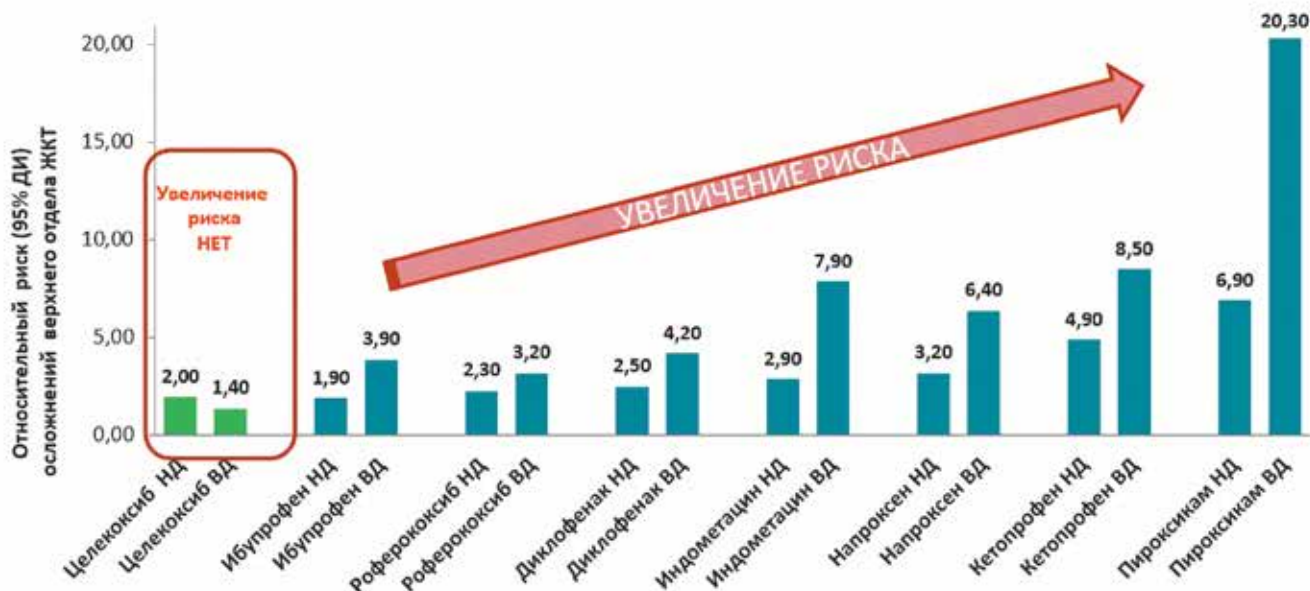
явления у больных с факторами риска осложнений со стороны ЖКТ, чем традиционные НПВП в комбинации с ингибиторами протонного насоса. В ходе этого исследования 4481 больной ревматоидным артритом или остеоартритом с язвенным анамнезом или в возрасте старше 60 лет, не инфицированный *H. pylori*, в течение 6 мес принимал целекоксиб 400 мг или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг. Язвы желудка/ДПК возникали в 4 раза чаще в группе диклофенака, чем в группе целекоксиба (у 20 и 5 больных, соответственно, ОР 4,3; 95 % ДИ 2,6–7,0; $P < 0.0001$), клинически значимая анемия желудочно-кишечного происхождения, включая возможную кровопотерю из тонкой кишки, возникала в 5 раз чаще в группе диклофенака (у 53 и 10 больных, соответственно) [33].

В рамках Европейской программы по оценке риска развития осложнений со стороны ЖКТ при использовании различных НПВП (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [SOS] project) были получены данные по влиянию дозы НПВП на ЖК осложнения. В целом, отмечалось 2–3 кратное увеличение относительного риска ЖК осложнений при применении НПВП в высоких суточных дозах в сравнении с применением низких доз препаратов. Однако при применении целекоксиба не отмечалось дозозависимого увеличения риска ЖК осложнений, при этом относительный риск таких осложнений был ниже в сравнении с другими НПВП (рис.) [34].

Выбор более безопасных для сердечно-сосудистой системы нестероидных противовоспалительных препаратов

В настоящее время представления о риске кардиоваскулярных осложнений при использовании различных классов НПВП подверглись серьезному пересмотру. Существовало мнение, что опасность развития кардиоваскулярных катастроф в большей степени присуща селективным НПВП (коксибам). Однако сейчас стало очевидным, что эти осложнения относятся к числу «класс-специфических», они могут возникать при использовании любых НПВП, а вероятность их появления определяется индивидуальными свойствами и дозой конкретного препарата [35–37]. В частности, это демонстрирует мета-анализ 280 РКИ, где различные НПВП сравнивались с плацебо ($N = 124513$), и 474 РКИ, где НПВП сравнивались между собой ($N = 229296$). Коксибы в этой работе рассматривались как единая группа в сравнении с плацебо, риск кардиоваскулярных катастроф составил для этих препаратов (ОШ) 1,37 (95 % ДИ 1,14–1,66). Представители неселективных НПВП — диклофенак и ибупрофен не отличались по этому показателю от коксибов: ОШ 1,41 (95 % ДИ 1,12–1,78) и 1,44 (95 % ДИ 0,89–2,33) соответственно. Низкая частота осложнений со стороны ССС была показана лишь для напроксена: ОШ 0,93, (95 % ДИ 0,69–1,27) [39].

Несмотря на результаты мета-анализа Bhala N. и соавт., в котором приведены данные о равной



Адаптировано из Castellsague J. et al, Drug Saf. 2012 Dec 1;35(12):1127-46

НД-Низкие дозы
ВД- Высокие дозы

Рисунок. Увеличение риска гастротоксичности при увеличении дозы НПВП

вероятности СС осложнений при использовании селективных и традиционных НПВП, необходимо обратить внимание, что группа коксибов не может считаться однородной, поскольку имеют различный профиль безопасности. Самой серьезной проверкой профиля безопасности эторикоксиба стала исследовательская программа MEDAL. В нее было включено 34 701 пациент с остеоартритом и ревматоидным артритом, которые в среднем в течение 18 месяцев непрерывно принимали эторикоксиб 60 или 90 мг или диклофенак 150 мг/сут. [1]. Хотя, частота тромботических кардиоваскулярных осложнений на фоне приема эторикоксиба и диклофенака была сопоставимой — всего 320 и 323 эпизода (1,24 и 1,3 на 100 пациентов/лет), эторикоксиб в обеих дозировках достоверно чаще вызывал дестабилизацию артериальной гипертензии, чем диклофенак. Среднее повышение систолического/диастолического давления составило 3,4–3,6/1,0–1,5 мм. рт. ст. для эторикоксиба и 0,9–1,9/0,0–0,5 мм. рт. ст. и диклофенака соответственно. Терапия была прервана из-за развития или дестабилизации артериальной гипертензии у 2,2–2,5 % больных, получавших эторикоксиб, и у 0,7–1,6 %, получавших диклофенак. Результаты данной программы послужили причиной ограничения применения эторикоксиба. Препарат не следует применять у пациентов с нестабильной артериальной гипертензией и показателями артериального давления выше 140/90 мм. рт. ст. [2–4]. У препарата Целебрекс® подобное противопоказание отсутствует. Это свидетельствует о более благоприятном кардиологическом профиле безопасности препарата Целебрекс® внутри группы коксибов.

Подтвержденная безопасность целекоксиба в исследовании PRECISION

Серьезным подтверждением преимуществ целекоксиба с точки зрения комплексной безопасно-

сти стало исследование PRECISION, в ходе которого 24081 больной остеоартритом и ревматоидным артритом с высоким риском кардиоваскулярных осложнений в течение 20 мес получали целекоксиб от 100 до 200 мг, ибупрофен от 1800 до 2400 мг и напроксен от 750 до 1000 мг/сут. Все больные получали эзомепразол 20 мг/сут. Суммарная частота осложнений со стороны ЖКТ составила 1,1; 1,5 и 1,6 % соответственно (достоверно меньше — при приеме целекоксиба; $p < 0,001$) [38]. Согласно полученным данным, целекоксиб (средняя доза 209 мг/сут) не уступал напроксену (средняя доза — 852 мг/сут) и ибупрофену (средняя доза — 2045 мг/сут) по кумулятивной частоте СС катастроф, включающей СС смертность, геморрагический инсульт; нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт (целекоксиб vs ибупрофен, ОР, 0,85 (95 % ДИ, 0,70–1,04), $p = 0,12$; целекоксиб vs напроксен, ОР, 0,93 (95 % ДИ, 0,76–1,13), $p = 0,45$) [38] (табл.).

Исследование PRECISION предоставляет статистически убедительные доказательства того, что сердечно-сосудистый риск, связанный с терапевтическими дозами целекоксиба, не выше, чем у широко используемых неселективных НПВП — напроксена и ибупрофена. При этом целекоксиб вызывает достоверно меньшее число желудочно-кишечных осложнений в сравнении с напроксеном ($p = 0,01$) и ибупрофеном ($p = 0,002$) при сопоставимой клинической эффективности. Результаты исследования подтвердили, что целекоксиб сопоставим по кардиобезопасности с напроксеном, который долгое время считался препаратом, имеющим наименьшие СС риски среди НПВП.

Заключение

На основании анализа результатов международных исследований и в соответствии с Клиническими рекомендациями по рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов можно сделать вывод о том, что селективный

Таблица. Результаты исследования PRECISION (N=24 081)

События	Целекоксиб (N = 8030) Число пациентов (%)	Напроксен (N = 7933) Число пациентов (%)	Ибупрофен (N = 7990) Число пациентов (%)
Первичная конечная точка*	134 (1,7)	144 (1,8)	155 (1,9)
Большие кардиоваскулярные события	247 (3,1)	253 (3,2)	284 (3,6)
Гастроинтестинальные события	54 (0,7)	115 (1,4)	115 (1,4)
Железододефицитная анемия	27 (0,3)	66 (0,8)	58 (0,7)
Ренальные события	42 (0,5)	62 (0,8)	58 (0,7)
Госпитализация с АГ	25 (0,3)	32 (0,4)	37 (0,5)
Летальные исходы от всех причин	53 (0,7)	79 (1,0)	73 (0,9)

* Частота развития случаев СС-смерти, включая геморрагический инсульт; нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта за время наблюдения

ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб (Целебрекс®) обладает оптимальным балансом эффективности и безопасности в современных алгоритмах терапии боли, что позволяет рекомендовать его для старта и длительной терапии у пациентов без факторов риска, а также у категории пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. При необходимости целекоксиб может применяться в течение очень длительного времени без выраженных побочных эффектов, а оптимальная дозировка и удобная лекарственная форма обеспечивают высокий комплаенс. С точки зрения селективного механизма действия, доказанной клинической эффективности и безопасности применения целекоксиб (Целебрекс®) можно назвать эталонным НПВП в арсенале практического врача.

Литература

- Lee C, Straus WL, Balshaw R, et al. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004 Oct 15;51(5):746-54. doi: 10.1002/art.20698
- Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008 Apr;12(11):1-278, iii. doi: 10.3310/hta12110
- Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J.* 2012;6:6-20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
- Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67(3):323-9. Epub 2007 Jul 6.
- Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3
- Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J.* 2012;6:6-20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
- Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, et al. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 22;5:CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2
- Fidalic M, Jelacic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 9;6:CD012095. doi: 10.1002/14651858.CD012095.pub2
- Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 22;10:CD004233. doi: 10.1002/14651858.CD004233.pub4
- Tramer MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(1):71-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.1998.tb05083.x
- Motov S, Yasavolian M, Likourezos A, et al. Comparison of Intravenous Ketorolac at Three Single-Dose Regimens for Treating Acute Pain in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* 2017 Aug;70(2):177-84. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.10.014. Epub 2016 Dec 16.
- Fraquelli M, Casazza G, Conte D, Colli A. Non-steroid anti-inflammatory drugs for biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Sep 9;9:CD006390. doi: 10.1002/14651858.CD006390.pub2 [Epub ahead of print].
- Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol.* 2018 Apr;73(4):583-95. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.001. Epub 2017 Nov 22.
- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jul;76(7):1269-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597. Epub 2017 Feb 2.
- Rossi L, Conen D. Intramuscular injections – an outdated form of administration? 6 cases of *Staphylococcus aureus* sepsis following intramuscular injections. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995 Aug 8;125(31-32):1477-82 (In Germ.).
- Rotman-Pikielny P, Levy Y, Eyal A, Shoenfeld Y. Pyomyositis or 'injectionitis' – *Staphylococcus aureus* multiple abscesses following intramuscular injections. *Isr Med Assoc J.* 2003 Apr;5(4):295-6.
- Frick S, Cerny A. Necrotizing fasciitis due to *Streptococcus pneumoniae* after intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: report of 2 cases and review. *Clin Infect Dis.* 2001 Sep;33(5):740-4. doi:10.1086/322592 Epub 2001 Aug 6.
- Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Aug;63(8):931-9. doi: 10.1136/ard.2003.020313. Epub 2004 Apr 13.
- Daniels SE, Bandy DP, Christensen SE, et al. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the postoperative dental pain model. *Clin J Pain.* 2011 Jan;27(1):1-8. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181ed0639
- DeLemos B, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther.* 2011 May;18(3):216-26. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ccc307
- Innes G, Crockery P, Worthington J, et al. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. *J Emerg Med.* 1998 Jul-Aug;16(4):549-56. doi: 10.1016/S0736-679(98)00044-4
- O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res.* 2009 Nov-Dec;37(6):1789-802. doi: 10.1177/147323000903700615
- Luyten FP, Geusens P, Malaise M, et al. A prospective randomised multicentre study comparing continuous and intermittent treatment with celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jan;66(1):99-106. doi: 10.1136/ard.2006.052308. Epub 2006 Jun 30.
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2
- Blachier M, Canoui-Poitine F, Dougados M, et al. Factors associated with radiographic lesions in early axial spondyloarthritis. Results from the DESIR cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Sep;52(9):1686-93. doi: 10.1093/rheumatology/ket207. Epub 2013 Jun 13
- Poddubnyy D, van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Aug;38(3):601-11. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.005. Epub 2012 Sep 15.
- Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 17;(7):CD010952. doi: 10.1002/14651858.CD010952.pub2
- Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
- Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-65. doi: 10.1002/art.21054
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., и соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56 (прил.1):1–29
- Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013 Jan 8;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134
- Chan FK, Lan A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 2010 Jul 17;376(9736):173-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3. Epub 2010 Jun 16.
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
- Walker C, Biasucci LM. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med.* 2018 Jan; 130(1):55-71. doi: 10.1080/00325481.2018.1412799. Epub 2017 Dec 15.
- Tacconelli S, Bruno A, Grande R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cardiovascular safety – translating pharmacological data into clinical readouts. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Jul;16(7):791-807. doi: 10.1080/14740338.2017.1338272. Epub 2017 Jun 8.
- Antman EM. Evaluating the Cardiovascular Safety of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Circulation.* 2017 May 23;135(21):2062-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027288
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
- Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЦЕЛЕБРЕКС®

Не лишнее вспомнить изредка:
В искусстве, в семье, в профессии,
В медицине, в спорте, в физике –
Гармония в равновесии!



А жизнь с современной скоростью
Нам ритм задает нешуточный,
От нас ожидая бодрости
Практически круглосуточной...



Но если сойти с дистанции
Внезапная боль заставила,
Не мешкая, расквитаться с ней
Поможет простое правило:



Спасение там, где, в частности,
В основе результативности –
Баланс между безопасностью
И, главное, эффективностью.



Оптимальный баланс эффективности и безопасности в терапии боли



КОКСИБ № 1
НА МИРОВОМ РЫНКЕ

Нет боли – есть настроение,
И жизнь вновь полна поэзии.
Баланс. В этом нет сомнения:
Гармония в равновесии!

1. Global IHS data 2019

Международное непатентованное наименование: целекоксиб. Лекарственная форма: капсулы. Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Код АТХ: M01AH01. Показания к применению: Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита. Больной синдром (боли в спине, костно-мышечные, постоперационные и другие виды боли). Лечение первичной дисменореи. Противопоказания: Печеночная недостаточность, связанная с нарушением функции печени. Известная гиперчувствительность к целекоксибу или любому другому компоненту препарата. Известная повышенная чувствительность к сульфонамидам. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие ингибиторы ЦОГ-2 (в том числе в анамнезе). Период после проведения операции коронарного шунтирования. Активные хронические заболевания периферической системы кровообращения или дисциркуляторной энцефалопатии. Активные язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно наступившее клиническое ремиссии. Воспалительные заболевания мочеполовой системы (больше). Кровавый стул или фекалии с кровью. Хроническая сердечная недостаточность (II – IV функциональный класс по NYHA). Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания и венозной системы. Геморрагический диатез, субаракноидальное кровоизлияние. Беременность и период грудного вскармливания. Тяжелая печеночная недостаточность (показатель применения отсутствует). Тяжелая почечная недостаточность (показатель применения отсутствует). Возраст до 18 лет (показатель применения отсутствует). Способ применения и дозы: Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи. Поскольку риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может возрастать с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Целебрекс®, его следует применять минимально возможными короткими курсами и в минимально эффективной дозе препарата. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме – 400 мг. Симптоматическое лечение остеоартроза: рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. Симптоматическое лечение ревматоидного артрита: рекомендованная доза целекоксиба составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки. Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита: рекомендованная доза целекоксиба составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. У некоторых пациентов отмечена эффективность применения 400 мг в сутки. Лечение болевой синдромы: рекомендованная начальная доза целекоксиба составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости. Лечение первичной дисменореи: рекомендованная начальная доза целекоксиба составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости. Побочные действия: часто – периферические отеки, повышение артериального давления, головная боль, тошнота, диспепсия, диарея, запор, метеоризм, рвота, головокружение, бессонница, инфекция мочевых путей, бронхит, кашель, острый, инфекция верхних дыхательных путей, вирусный зуд (в том числе генерализованный), кожная сыпь. Форма выпуска: капсулы 100 мг, 200 мг и 400 мг. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Целебрекс. ЛПТ 002118, ПНД15386/01.

Служба Медицинской Информации: medinfo.russia@pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru
000 «Пфайзер». 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Лица на изображениях не являются реальными пациентами



ИСКУССТВО

ВОССТАНАВЛИВАТЬ НЕЙРОННЫЕ СВЯЗИ



НЕЙРОМИДИН®
ИПИДАКРИН

ИНГИБИТОР ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

для восстановления повреждённых нейронных связей
в центральной и периферической нервной системе¹



Нейромидин®. МНН: Ипидакрин. **Регистрационный номер:** П N014238/01. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор холинэстеразы. **Код АТХ:** N07AA. **Показания к применению:** Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы; восстановительный период органических поражений центральной нервной системы, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, эпилепсия, экстрапирамидные заболевания с гиперкинезами, стенокардия и выраженная брадикардия, бронхиальная астма, механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей, вестибулярная расстройство, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность (препарат повышает тонус матки) и период лактации. **С осторожностью:** при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тиреотоксикозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также пациентам с obstructивными заболеваниями дыхательной системы в анамнезе или при острых заболеваниях дыхательных путей. С осторожностью принимать при лактазной недостаточности, синдроме мальабсорбции лактозы/изомальтозы, так как в состав препарата входит лактоза. **Особые указания.** Отсутствуют систематизированные данные о применении препарата Нейромидин у детей. На время лечения следует исключить алкоголь. Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Дозы и длительность лечения определяются индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания. Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 1–3 раза в день. Курс лечения составляет от одного до двух месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1–2 месяца. Для предотвращения миастенических кризов, при тяжелых нарушениях нервно-мышечной проводимости кратковременно парентерально вводят 1–2 мл (15–30 мг) Нейромидин® 1,5% раствор для инъекций, затем лечение продолжают таблетками Нейромидин®, дозу можно увеличить до 20–40 мг (1–2 таблетки) 5 раз в день. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы, восстановительный период органических поражений центральной нервной системы (травматического, сосудистого и иного генеза), сопровождающиеся двигательными и/или когнитивными нарушениями – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 2–3 раза в день. Курс лечения от 2 до 6 месяцев. При необходимости курс лечения повторяют. Лечение и профилактика атонии кишечника: 20 мг (одна таблетка) 2–3 раза в день в течение 1–2 недель. Если очередная доза не была принята вовремя, то ее дополнительно не принимают. Максимальная суточная доза 200 мг. **Побочное действие:** вызванные возбуждения м-холинорецепторов: слюнотечение, усиленное потоотделение, сердцебиение, тошнота; диарея, желтуха, брадикардия, боль в эпигастрии, усиленное выделение секрета бронхов, бронхоспазм, судороги. Повышение тонуса матки. Кожные аллергические реакции. Редко, головокружения, головная боль, боль за грудиной, рвота, общая слабость, сонливость, кожные реакции. **Передозировка:** симптомы: снижение аппетита, бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение артериального давления, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атасия, судороги, кома, нарушения речи, сонливость и общая слабость. Лечение: применяют симптоматическую терапию, используют м-холиноблокаторы: атропин, циклодол, метацин и др. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Нейромидин® усиливает седативный эффект в комбинации со средствами, угнетающими центральную нервную систему. Побочные эффекты усиливаются с ингибиторами холинэстеразы и м-холинимиетическими средствами. У больных с миастенией увеличивается риск развития холинергического криза, если применять Нейромидин® одновременно с другими холинергическими средствами. Возрастает риск развития брадикардии, если б-адреноблокаторы применялись до начала лечения препаратом Нейромидин®. Нейромидин® можно применять в комбинации с ноотропными препаратами. Ослабляет угнетающее действие на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по периферическим нервам местными анестетикам, аминогликозидам, калия хлорида. **Влияние на способность управлять транспортными средствами:** во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **СИП от 26.04.2020г. на основании ИМП от 28.09.2018 г.**

¹ Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Строков И.А. и соавт. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. №6. с.91-98.

СОЗДАНО OLAINFARM
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
шоссе Головинское, д.5, к1, эт.14, пом. 14013
Тел./факс: +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников


OlainFarm