

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№2/24



PAININFO.RU

ВАЛОКОРДИН®-ДОКСИЛАМИН

немецкий препарат доксиламина
в форме капель для приёма внутрь

для крепкого сна...



РУ ЛП-000013 от 15.10.2010



Возможность выбора индивидуальной дозы способствует повышению комплаентности



Удобная запатентованная капельница упрощает дозирование



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

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 2/24

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции

Пятьдесят лет исследований боли и клинических достижений:
яркие моменты и ключевые тенденции 3
Allan I. Basbaum, Troels S. Jensen, Francis J. Keefe

Обзор

Нарушения сна при хронической боли и их нейрохимические механизмы:
описательный обзор 8
Lan Duo, Xintong Yu, Ruihan Hu, Xiping Duan, Jia Zhou и Ke Wang

Исследования

Антиноцицептивные эффекты витаминов комплекса В 18
Shahab A. Zarei, Mina Shahriari-Khalaji, Ian Max Andolina, Gila Behzadi

Конференции и конгрессы

Новый взгляд на терапию боли в спине.
Муслаксин — миорелаксант плюс НПВП в одной таблетке 28
Данилов Ан.Б., Козлов И.Г.

*По материалам симпозиума в рамках Форума по неврологии
с междисциплинарным подходом (19.04.2024, Сочи)*

Лекарства

Клиническая фармакология тиоктовой кислоты 37
Архипов В.В.

Главный редактор

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

Редакция журнала

Директор: Гейне М.В.

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

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

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

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

Адрес редакции:

111250, Москва, ул. Красноказарменная, 12

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>



ИЗДАТЕЛЬСТВО

Пятьдесят лет исследований боли и клинических достижений: яркие моменты и ключевые тенденции

Реферативный перевод

Источник: PAIN 164 (2023) S11 — S15

Allan I. Basbaum^a, Troels S. Jensen^b, Francis J. Keefe^c

^a Кафедра анатомии, Университет Калифорнии Сан-Франциско, Сан-Франциско, Калифорния, США,

^b Датский центр исследований боли, кафедра клинической медицины, больница Орхуского Университета, Орхус Н, Дания,

^c Программа исследований профилактики и лечения боли, кафедра психиатрии и наук о поведении, медицинский центр Дьюкского Университета, Дарем, Северная Каролина, США

1. ВВЕДЕНИЕ

Целью Международной ассоциации исследований боли (International Association for the Study of Pain (IASP)) с самого ее основания было поощрение высококачественных исследований боли и методов лечения различными путями, включая научные публикации (Pain и Pain Reports), книги, руководства, научные конференции и образовательную деятельность. В этой статье подчеркиваются исследования и клинические достижения за последние 50 лет со времени основания IASP. Представлены важные результаты и ключевые тенденции в следующих трех областях науки о боли: фундаментальные научные доклинические исследования боли, клинические исследования и психологические исследования [20].

2. КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ ОСНОВНЫХ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛИ

За последние 50 лет в доклинических исследованиях было открыто много механизмов, способствующих острой и хронической боли. Ключевые моменты

включают описание особенностей периферических и центральных процессов сенситизации [3, 19, 53], анализ транскрипции в первичных чувствительных нейронах и нейронах дорсального рога [22, 50] и клетках, не относящихся к нейронам [32], а также разработку ноцицепторов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) [33, 45]. Особенно следует отметить открытие спинопарабрахиального пути в экспериментах на грызунах [8] и определение его связей с областями переднего мозга, участвующими в обработке боли.

Разработка новых животных моделей воспалительной и нейропатической боли также дала важные сведения о механизмах хронической боли [7]. Хотя эти модели не позволяют воспроизвести клинические условия, они очень важны для исследований новых способов лечения. Также следует отметить разработку более надежных методов для оценки боли в доклинических исследованиях, основанных не на рефлексах, а которые включают предпочтение обусловленной локации, исследования отвращения [14] и шкалу оценки grimас [34].

Технологические ключевые моменты включают исследование сетей, участвующих в возникновении и контроле боли, основанные на исключительной активации оптогенных [27] и искусственных рецепторов, избирательно активируемых искусственными препаратами (DREADDS [49]), а также новые возможности открытия новых обезболивающих средств за счет отбора *in silico* миллионов молекул по взаимодействию с мишенями, значимыми для возникновения боли [5, 17]. Благодаря невероятным достижениям компьютерной технологии, вместо записи отдельных единиц начали использоваться электроды, отслеживающие активность сотен нейронов. Вычислительные мощности также очень расширили масштабы генетических анализов и визуализации мозга.

Интересно, что применение габапентиноидов или ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина не было результатом начальных доклинических исследований. Наоборот, их начали оценивать в доклинических исследованиях уже после применения для лечения эпилепсии и депрессии у пациентов, соответственно. Зиконотид является исключением [36], но его клиническое применение ограничено. Однако следует отметить 3 важных аспекта, которые перешли в клиническую практику. Во-первых, демонстрация, сначала на крысах, мощного обезболивающего действия морфина в спинном мозге, с гораздо большим терапевтическим диапазоном, чем при системном введении [55]. Во-вторых, установление параллелей, которые характеризуют доклинический феномен диффузного ноцицептивного тормозного контроля и особенности условной модуляции боли у пациентов. Эти параллели имеют значение для патогенеза фибромиалгии, синдрома раздраженного кишечника, расстройства височно-нижнечелюстного сустава и головных болей напряжения [41]. И в-третьих, что, вероятно, было наиболее успешным примером перехода от доклинических условий к клиническим — открытие пептида, родственного гену кальцитонина (CGRP), его экспрессии в пептидергических ноцицепторах и его сосудорасширяющего действия. Эти открытия дали обоснования для терапии мигрени, направленной на CGRP [39, 42], с применением моноклональных антител к CGRP или блокаторов рецепторов CGRP. Стимуляция головного мозга при хронической боли в настоящее время менее распространена, но проводилась в связи с обнаружением сильных нисходящих систем контроля в доклинических исследованиях.

Нобелевская премия, присужденная за открытия ваниллоидных каналов 1 типа (TRPV1) и пьезо-каналов транзитного рецепторного потенциала — не-

сомненно, один из наиболее запоминающихся моментов в доклинических исследованиях боли [35]. Кроме того, остается множество мишеней, значимых для чувствительных нейронов, участвующих в восприятии боли, включая потенциал-зависимые Na^+ , K^+ и Ca^{2+} каналы [3]. Лидокаин, несмотря на ограничения терапевтического диапазона, по-прежнему является наиболее эффективным способом блокировать боль. По этой причине разочаровывает неудачный клинический опыт с препаратами, целенаправленно воздействующими и блокирующими NaV1.7 , потеря функции которого ведет к нечувствительности к боли [16]. Тем не менее, продолжается поиск препаратов, регулирующих NaV1.7 и другие Na каналы, значимых для боли (например, NaV1.8 и NaV1.9). Открытие многочисленных опиоидных рецепторов [30] и эндорфиновых подтипов [26] также было поворотным моментом, однако мы все еще ожидаем, когда эти результаты действительно помогут усовершенствовать фармакотерапию боли. Пока еще нет надежного лабораторного или клинического биомаркера боли и это важная проблема для нового поколения исследователей, занимающихся фундаментальными и клиническими исследованиями.

3. КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ БОЛИ

Способа излечения от хронической боли не найдено, однако за последние 50 лет в клинических исследованиях боли произошел ряд важных событий. Наиболее заметным, возможно, является взаимный обмен знаниями и идеями между учеными, занимающимися фундаментальными и клиническими исследованиями боли. В 1970 и 1980 гг. область исследований боли искрилась оптимизмом. Фундаментальные научные исследования показали, что стимуляция связанных с опиоидами цепей ствола мозга активирует нисходящие системы контроля, воздействующие на дорсальный рог через дорсолатеральный пучок и подавляющие ноцицептивную обработку [1, 4]. Опиоиды при интраспинальном введении обеспечивают мощное обезболивание [55] без седации или влияния на когнитивную функцию. Это наблюдение имеет непосредственное клиническое значение для облегчения острой предоперационной и послеоперационной боли и определенных типов онкологической боли [10]. Однако, энтузиазм по поводу применения опиоидов при хронической боли значительно ослаб по мере выявления все большего числа побочных эффектов, связанных с опиоидами. При послеоперационной боли внедрены другие мультимодальные стратегии. Эти стратегии не только повысили эффективность облегчения боли, но и способствовали восстановлению после операции, так

называемая «хирургия быстрого пути» [29]. В 1990 г. проводилось много клинических исследований боли с такими соединениями, как антидепрессанты и габапентиноиды, разработанными для лечения других состояний, однако показавших значимое клиническое облегчение многих нейропатических типов боли [18, 19].

Систематические обзоры и метаанализы стали важным инструментом для клиницистов, чтобы понять, что действует, а что нет [37]. После ряда клинических исследований боли с отрицательным результатом, когда эффективность лечения основывалась исключительно на заболевании и типе боли, возникла совершенно новая идея, в частности, подход к классификации на основе механизма [54]. Ключевым положением этого подхода было то, что сосредоточение на конкретных малых молекулах, воздействующих на специфический механизм, может обеспечить требуемое и достаточное облегчение боли. Выше упоминается успешное применение блокаторов рецептора CGRP и моноклональных антител для лечения и даже профилактики мигрени [39, 42]. К сожалению, прогресс подхода, основанного на механизме, ограничен.

Визуализация мозга показала, что сложность болевых ощущений опосредуется нейронной сетью, соединяющей области мозга, участвующие в чувствительных, эмоциональных и когнитивных процессах [13]. За последние 2 десятилетия генетическое и геномное секвенирование внесло вклад в понимание нескольких менделевских нарушений, сопровождающихся болью [6].

Генетический анализ, тщательный анализ симптомов и подробное изучение чувствительности пациентов [2] с распространенными болезненными состояниями — области активных исследований.

Разработка более сложных мер оценки исхода при боли, выходящих за рамки одномерных шкал, может приблизить нас к установлению механизмов, лежащих в основе распространенных болезненных нарушений. Эпидемиологические исследования боли имеют огромный потенциал не только для определения особенностей распространенности разных типов боли, но и выяснения их причин и способов их профилактики [11, 51]. Благодаря новой системе классификации хронической боли [46] могут появиться новые эпидемиологические данные, как это произошло с головной болью [23]. Нейромодуляция — интересный способ инвазивной и неинвазивной электротерапии хронической боли [31]. Однако, чтобы тщательно проверить эффективность этой нейромодулирующей терапии, необходимо больше высококачественных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

4. КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ В ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ БОЛИ

В начале 1970 г. психологические исследования боли быстро отошли от исследований отдельных случаев, основанных на психодинамических формулировках хронической боли (т. е. упоминаний психогенной боли или «пациента, склонного к боли»). Подстегнутые развитием исследований и теории боли (например, теория воротного контроля (рис. 1) и поведенческие и когнитивные теории) и растущим осознанием важной роли биологических, психологических и социальных факторов в болезни (биопсихосоциальная модель), возникли новые стратегии оценки и лечения. Достижения в психометрии (многочисленные шкалы) позволили разработать анкету МакГилла для оценки боли [38]. Психофизические

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN

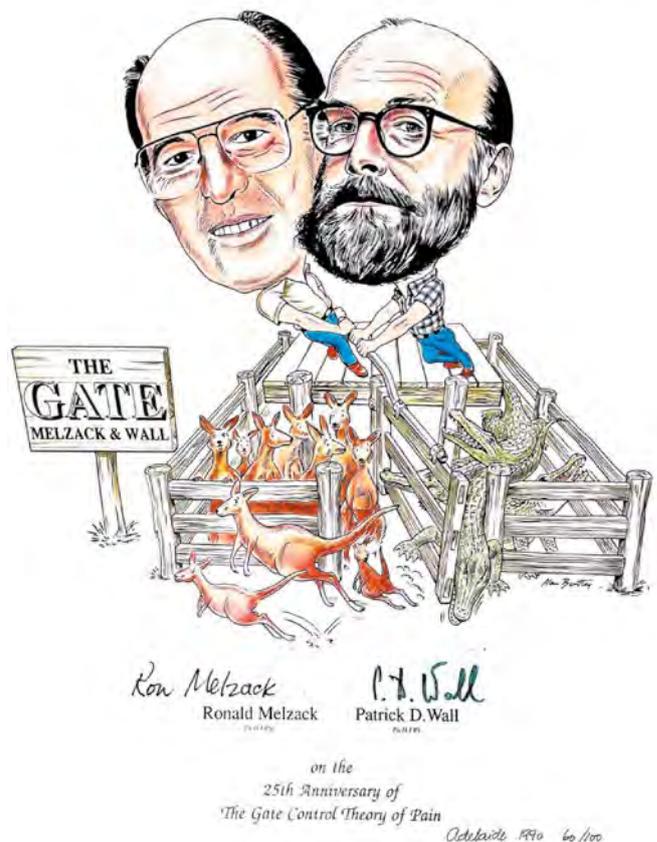


Рис. 1. Этот плакат IASP, изображающий теорию воротного контроля боли, был представлен в Аделаиде на Всемирном конгрессе по боли в 1990 г. и создан в честь 25-й годовщины публикации Ronald Melzack and Patrick D. Wall: Pain mechanisms: A new theory. Science 1965;150:971–9. Эта теория полностью изменила способ подхода к вопросам генерации острой и хронической боли в доклинических и клинических исследованиях и дала новую информацию о новых подходах к фармакологическим, нейромодулирующим и психологическим методам облегчения боли. Предоставлено Troels Jensen.

методы оценки памяти, эмоций и других доменов боли сейчас используются для многих фундаментальных и прикладных исследований. В 1980 гг. отмечался рост использования стандартизированных психологических инструментов, что привело к открытию наиболее последовательных, устойчивых и интересных явлений в этой области, например, насколько индивиды, испытывающие боль, различаются по своему психологическому функционированию. Ранние исследования с использованием Миннесотского теста оценки личности выявили важные индивидуальные различия личности и подгрупп в выборках с хронической болью [9, 43]. Теперь мы знаем, что такие индивидуальные вариации присущи большинству стандартизированных психологических мер, например, для оценки связанных с болью мыслей, убеждений, ожиданий, способности справиться или наблюдаемого поведения, связанного с болью. Недавние исследования показывают, что для достоверной фиксации различий в этих доменах в течение дня и в разные дни можно использовать смартфоны и мобильные устройства [44]. Это исследование может помочь клиницистам лучше понять и объяснить различия в том, как пациенты приспосабливаются к боли, и лучше подобрать психологические методы лечения.

Психологические подходы сейчас охватывают разнообразный набор способов лечения, проверенных эмпирически. Fordyce впервые предложил способ поведенческой терапии, основанный на оперантном обусловливании [21]. Ранее электромиографическая (ЭМГ) биологическая обратная связь (БОС) показала свою эффективность при головных болях напряжения. Важное знаковое исследование [24] обнаружило, что изменения условий (самоэффективность), а не изменения в мышечном напряжении (уровень активности ЭМГ), объясняют пользу БОС при головных болях напряжения. Mitchell и White [40] были среди первых, кто разработал и испытал протокол, заключающийся в обучении пациентов когнитивным и поведенческим навыкам облегчения боли (когнитивно-поведенческую терапию [КПТ]). Turk и соавт. [47] представили всеобъемлющие обоснования и подробное описание КПТ при хронической боли. Основополагающие исследования показали, что протоколы КПТ можно испытать с помощью точных методов РКИ [48, 52], и теперь в ходе многочисленных РКИ исследованы психологические протоколы облегчения боли (например, постепенная экспозиционная терапия, гипноз, техники воображения, медитации, осознанного обучения, терапии принятия и обязательств, а также лечения с помощью партнера). Необходимо больше РКИ эффективности комбинированных психологиче-

ских и медикаментозных методов лечения при боли [25, 28], учитывая частоту применения такой комбинации в клинической практике. Недавний интерес к психологической терапии обусловлен не только растущими доказательствами ее возможной пользы для облегчения острой и длительной боли (например, у детей, пожилых и страдающих от заболеваний, связанных с болью), но также и возможностью сократить длительное применение опиоидов. Сейчас важно уделять внимание новым и распространяемым стратегиям повышения доступности психологических методов лечения. Это могло бы гарантировать более широкую доступность психологических методов облегчения боли большим группам населения, которые могут нуждаться в этом и которым это может принести пользу [12, 15].

5. ВЫВОДЫ

Хотя область исследований боли и клиническая практика значительно продвинулась за 50 лет после основания IASP, очевидно, что наше понимание возможностей облегчения боли, в особенности хронической, по-прежнему ограничено. Мы считаем, что будущие достижения в фундаментальной и прикладной науке о боли помогут найти ключевой путь к нашей общей цели: уменьшение боли и связанных с ней страданий.

Литература

1. Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 1976;191:961–2.
2. Baron R, Forster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol* 2012;11:999–1005.
3. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267–84.
4. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:309–38.
5. Bender BJ, Gahbauer S, Luttens A, Lyu J, Webb CM, Stein RM, Fink EA, Balias TE, Carlsson J, Irwin JJ, Shoichet BK. A practical guide to largescale docking. *Nat Protoc* 2021;16:4799–832.
6. Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev* 2019;99: 1079–151.
7. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *PAIN* 1988;33:87–107.
8. Bernard JF, Bester H, Besson JM. Involvement of the spino-parabrachio-amygdaloid and -hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. *Prog Brain Res* 1996;107:243–55.
9. Bradley LA, Prokop CK, Margolis R, Gentry WD. Multivariate analyses of the MMPI profiles of low back pain patients. *J Behav Med* 1978;1:253–72.
10. Cousins M, Mather L. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984;61:276–310.
11. Crombie IK, Davies HTO, Macrae WA. The epidemiology of chronic pain: time for new directions. *PAIN* 1994;57:1–3.
12. Darnall BD. Psychological treatment for chronic pain: improving access and integration. *Psychol Sci Public Int* 2021;22:45–51.

13. Davis KD, Flor H, Greely HT, Iannetti GD, Mackey S, Ploner M, Pustilnik A, Tracey I, Treede RD, Wager TD. Brain imaging tests for chronic pain: medical, legal and ethical issues and recommendations. *Nat Rev Neurol* 2017;13:624–38.
14. De Felice M, Eyde N, Dodick D, Dussor GO, Ossipov MH, Fields HL, Porreca F. Capturing the aversive state of cephalic pain preclinically. *Ann Neurol* 2013;74:257–65.
15. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, Fisher EA, Keefe FJ, Lynch ME, Palermo TM, Reid MC, Williams A. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *PAIN* 2020;161:889–93.
16. Emery EC, Luiz AP, Wood JN. Nav1.7 and other voltage-gated sodium channels as drug targets for pain relief. *Expert Opin Ther Targets* 2016; 20:975–83.
17. Fink EA, Xu J, Hu bner H, Braz JM, Seemann P, Avet C, Craik V, Weikert D, Schmidt MF, Webb CM, Tolmachova NA, Moroz YS, Huang XP, Kalyanaraman C, Gahbauer S, Chen G, Liu Z, Jacobson MP, Irwin JJ, Bouvier M, Du Y, Shoichet BK, Basbaum AI, Gmeiner P. Structure-based discovery of nonopioid analgesics acting through the α^2 -adrenergic receptor. *Science* 2022;377: eabn7065.
18. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2015;62:1091–173.
19. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev* 2021;101:259–301.
20. Flor H, Noguchi K, Treede R-D, Turk DC. The role of evolving concepts and new technologies and approaches in advancing pain research, management, and education since the establishment of the International Association for the Study of Pain. *PAIN* 2023;164: S16–S21.
21. Fordyce WE, Fowler RS, Lehmann JF, Delateur BJ, Sand PL, Trieschmann RB. Operant conditioning in the treatment of chronic pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1973;54:399–408.
22. Ha ring M, Zeisel A, Hochgerner H, Rinwa P, Jakobsson JET, Lo nnerberg P, La Manno G, Sharma N, Borgius L, Kiehn O, Lagerstro m MC, Linnarsson S, Ernfors P. Neuronal atlas of the dorsal horn defines its architecture and links sensory input to transcriptional cell types. *Nat Neurosci* 2018;21:869–80.
23. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38:1–211.
24. Holroyd KA, Nash JM, Pingel JD, Cordingley GE, Jerome A. A comparison of pharmacological (Amitriptyline HCL) and nonpharmacological (cognitivebehavioral) therapies for chronic tension headaches. *J ConsultClin Psychol* 1991;59:387–93.
25. Holroyd KA, Penzien DB, Hursley KG, Tobin DL, Rogers L, Holm JE, Marcille PJ, Hall JR, Chila AG. Change mechanisms in EMG biofeedback training: cognitive changes underlying improvements in tension headache. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:1039–53.
26. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975;258:577–9.
27. Iyer SM, Vesuna S, Ramakrishnan C, Huynh K, Young S, Berndt A, Lee SY, Gorini CJ, Deisseroth K, Delp SL. Optogenetic and chemogenetic strategies for sustained inhibition of pain. *Sci Rep* 2016;6:30570.
28. Keefe FJ, Shelby RA, Somers TJ, Varia I, BlazingM, Waters SJ, McKee D, Silva S, She L, Blumenthal JA, OConnor J, Knowles V, Johnson P, Bradley L. Effects of coping skills training and sertraline in patients with non-cardiac chest pain: a randomized-controlled study. *PAIN* 2011;152:730–41.
29. Kehlet H. Postoperative pain, analgesia, and recovery-bedfellows that cannot be ignored. *PAIN* 2018;159: S11–6.
30. Kieffer BL, Evans CJ. Opioid receptors: from binding sites to visible molecules in vivo. *Neuropharmacology* 2009;56 (suppl 1):205–12.
31. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, Le Beuffe MFE, Moon JY, Cohen SP, Huntoon MA. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet* 2021;397:2111–24.
32. Kuhn JA, Vainchtein ID, Braz J, Hamel K, Bernstein M, Craik V, Dahlgren MW, Ortiz-Carpena J, Molofsky AB, Molofsky AV, BasbaumAI. Regulatory T-cells inhibit microglia-induced pain hypersensitivity in female mice. *Elife* 2021;10: e69056.
33. Labau JIR, Andelic M, Faber CG, Waxman SG, Lauria G, Dib-Hajj SD. Recent advances for using human induced-pluripotent stem cells as pain-in-a-dish models of neuropathic pain. *Exp Neurol* 2022;358:114223.
34. Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, Glick S, Ingrao J, Klassen-Ross T, Lacroix-Fralish ML, Matsumiya L, Sorge RE, Sotocinal SG, Tabaka JM, Wong D, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Craig KD, Mogil JS. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods* 2010;7:447–9.
35. Leford H, Callaway E. Medicine Nobel goes to scientists who discovered biology of senses. *Nature* 2021;598:246.
36. Malmberg AB, Yaksh TL. Voltage-sensitive calcium channels in spinal nociceptive processing: blockade of N- and P-type channels inhibits formalin-induced nociception. *J Neurosci* 1994;14:4882–90.
37. McQuay HJ, Moore RA. An evidence-based resource for pain relief. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 1998.
38. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *PAIN* 1975;1:277–99.
39. Messina R, Goadsby PJ. CGRP — a target for acute therapy in migraine: clinical data. *Cephalalgia* 2019;39:420–27.
40. Mitchell KR, White RG. Behavioral self-management: an application to the problem of migraine headaches. *Behav Ther* 1977;8:213–21.
41. Moont R, Pud D, Sprecher E, Sharvit G, Yarnitsky D. «Pain inhibits pain» mechanisms: is pain modulation simply due to distraction? *PAIN* 2010;150:113–20.
42. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104–10.
43. Sternbach R. Pain patients: traits and treatments. New York: Academic Press, 1974.
44. Stone AA, Obbarius A, Junghaenel DU, Wen CKF, Schneider S. High resolution, field approaches for assessing pain: ecological momentary assessment. *PAIN* 2021;162:4–9.
45. Tavares-Ferreira D, Shiers S, Ray PR, Wangzhou A, Jeevakumar V, Sankaranarayanan I, Cervantes AM, Reese JC, Chamessian A, Copits BA, Dougherty PM, Gereau RW IV, Burton MD, Dussor G, Price TJ. Spatial transcriptomics of dorsal root ganglia identifies molecular signatures of human nociceptors. *Sci Transl Med* 2022;14: eabj8186.
46. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korvisi B, Kosek E, Lavandhomme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *PAIN* 2019;160:19–27.
47. Turk DC, Meichenbaum D, Genest M. Pain and behavioral medicine: a cognitive-behavioral perspective. New York: Guilford, 1983.
48. Turner JA. Comparison of group progressive-relaxation training and cognitive-behavioral group therapy for chronic low back pain. *J Consult Clin Psychol* 1982;50:757–65.
49. Urban DJ, Roth BL. DREADDs (designer receptors exclusively activated by designer drugs): chemogenetic tools with therapeutic utility. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:399–417.
50. Usoskin D, Furlan A, Islam S, Abdo H, Lo nnerberg P, Lou D, Hjerling-Leffler J, Haegstro m J, Kharchenko O, Kharchenko PV, Linnarsson S, Ernfors P. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci* 2015;18:145–53.
51. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *PAIN* 1988;32:173–83.
52. Williams AC dC, Richardson PH, Nicholas MK, Pither CE, Harding VR, Ridout KL, Ralphs JA, Richardson IH, Justins DM, Chamberlain JH. Inpatient vs. outpatient pain management: results of a randomised controlled trial. *PAIN* 1996;66:13–22.
53. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306:686–8.
54. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, Lipton R, Loeser JD, Payne R, Torebjork E. Towards a mechanism-based classification of pain? *PAIN* 1998;77:227–9.
55. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976;192:1357–8.

Нарушения сна при хронической боли и их нейрохимические механизмы: описательный обзор

Реферативный перевод

Источник: *Frontiers Psychiatry* 14:1157790, doi: 10.3389/fpsy.2023.1157790

Lan Duo, Xintong Yu, Ruihan Hu, Xiping Duan, Jia Zhou и Ke Wang

Институт клинических исследований иглоукалывания и анестезии,
Юэяньская больница объединенной традиционной китайской и западной медицины,
Шанхайский университет традиционной китайской медицины, Шанхай, Китай

1. ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль (ХБ) — это боль, продолжающаяся более 3 месяцев, которая впервые была указана как независимое заболевание в Международной классификации болезней (МКБ-11), пересмотренной Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в 2018 г. [1]. От ХБ страдает примерно 13–25 % всего населения, что представляет собой критическую клиническую проблему и одну из главных причин нарушения здоровья во всем мире [2, 3]. Многие пациенты с ХБ страдают от низкого качества жизни, в том числе нарушений сна, тревожности и депрессии [4–6]. Согласно обзору, проведенному в США, ежегодные экономические потери в результате ХБ составляют примерно 560–635 млрд долларов [7].

Сон является важным физиологическим процессом для поддержания гомеостаза и функций организма [8]. Более 65 % пациентов с ХБ жалуются на проблемы со сном, таким образом, это одна из основных жалоб [9]. Проблемы со сном включают трудность засыпания, недостаточность и низкое качество сна, что может привести к широкому ряду физических и ментальных проблем [10–12]. Между степенью нарушения сна и интенсивностью боли существует прямая взаимосвязь [13]. Например, фибромиалгия может значительно изменить структуру сна [14–16]. Аналогично, плохой сон отрицательно влияет на ХБ.

Согласно исследованию Trøndelag Health (HUNT), в котором за участниками наблюдали до 22 лет, у людей, которые жаловались на симптомы бессонницы более 10 лет в сочетании с коротким сном, риск повторяющихся болей в спине был особенно высоким, а уменьшение симптомов бессонницы было связано с благоприятным прогнозом [17]. Систематический обзор и метаанализ также обнаружили значимую связь нарушений и расстройств сна с хронической послеоперационной болью [18]. Кроме того, у людей с нарушениями сна выше уровень тревожности, связанной с болью, использования медикаментов и жалоб на заболевания по сравнению с пациентами с болью и нормальным сном [13]. Таким образом, ХБ и нарушения сна взаимодействуют друг с другом. Осознание значимости взаимодействия между двумя нарушениями приходило постепенно, по мере роста числа завершенных глубоких исследований ХБ и сопутствующих нарушений сна, что также стало актуальной темой исследований боли. Как результат, если у пациента с ХБ развиваются нарушения сна, лечение усложняется. Учитывая значимость нарушений сна в ухудшении прогноза ХБ, в последние годы начало проводиться больше исследований по изучению основных нейрохимических механизмов, лежащих в основе этих двухсторонних взаимоотношений. В этой статье представлен краткий обзор по этой теме.

2. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ ХБ И СНОМ

2.1. Эпидемиологическое исследование ХБ, осложненной нарушениями сна

Нарушения сна представляют собой значительную проблему общественного здравоохранения, наносящую ущерб физическому и ментальному здоровью [19]. Согласно исследованиям, 27 % людей во всем мире страдает от нарушений сна [20]. В многочисленных экспериментальных моделях лишения сна, ограничение или прерывание сна в течение одного или нескольких дней может вызвать нарушения, такие как недостаточная продолжительность и низкое качество сна, что может привести к гипералгезии или спонтанной боли, усугубив ХБ [21]. Согласно исследованиям, 10–15 % населения в целом страдает от бессонницы [22]. Сон и боль — две жизненно необходимые физиологические функции, взаимодействующие друг с другом и влияющие одна на другую, у людей. Согласно исследованиям, не менее 40 % людей с бессонницей имеют также ХБ, и 50–88 % пациентов с ХБ имеют трудности со сном [20]. Бессонница, которая диагностируется в соответствии с критериями диагностического и статистического руководства по ментальным заболеваниям (DSM), больше распространена среди людей с ХБ, чем среди населения в целом, и ее частота составляет 24–32 % [22]. Тем не менее, недавний метаанализ показал, что люди с ХБ испытывают значительные нарушения сна, в частности, засыпания и поддержания сна [23]. Это исследование также показало, что общая распространенность нарушений сна при ХБ составила 44 %, при этом самыми распространенными диагнозами были бессонница (72 %), синдром беспокойных ног (32 %) и обструктивное апноэ во сне (32 %) [23].

2.2. Оценка и отслеживание качества сна

Для оценки качества или длительности сна у пациентов с ХБ можно использовать разные показатели сна, включая время наступления сна, пробуждение после засыпания (ППЗ), латентность наступления сна (ЛНС), эффективность сна (ЭС) и общее время сна (ОВС). Существуют как субъективные, так и объективные способы оценки качества сна. Что касается объективных способов наблюдения за сном, полисомнография (ПСГ) и актиграфия позволяют определить параметры сна с высокой надежностью. ПСГ — это метод «золотого стандарта» для анализа качества сна, в котором используется много датчиков и электроника; однако он требует трудоемкой и сложной настройки электронных датчиков и проводится в лаборатории под контролем опытных лаборантов. Эти требования могут нарушить естественный характер

сна, и данных о сне в течение одной ночи часто недостаточно для представления обычного характера сна. Следовательно, его не удастся часто применять в клинической практике из-за дороговизны и затрат времени [24]. Сейчас актиграфия — наиболее широко применяемый способ оценки качества сна дома. Это относительно недорогой и неинвазивный способ изучения ритмов сна и бодрствования на протяжении длительных периодов, от дней до месяцев [25]. Он имеет определенную клиническую значимость при нарушениях сна, сопровождающихся нарушениями ритма сна, эмоциональным расстройством и нарушением движений тела [26]. По сравнению с ПСГ, актиграфия имеет ограниченную точность для обнаружения периодов бодрствования во время сна и не дает информации о структуре сна [27]. Что касается субъективных методов, разработано много анкет для самооценки качества сна, такие как Питтсбургский индекс качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI]), шкала тяжести нарушений сна (Sleep Severity Scale [AIS]), индекс тяжести нарушений сна (Sleep Severity Index [ISI]), мини-анкета для оценки сна (Mini Sleep Questionnaire [MSQ]), шкала оценки сна Дженкинса (Jenkins Sleep Scale [JSS]), анкета для оценки сна Лидса (Leeds Sleep Assessment Questionnaire [LSEQ]) и шкала оценки сна Эпворта (Epworth Sleep Scale [ESS]) [24]. Эти анкеты содержат вопросы для оценки субъективного качества сна, латентности наступления сна, длительности сна, обычной эффективности сна, нарушений сна, использования снотворных препаратов и дисфункции в дневное время. Среди этих анкет для субъективной самооценки качества сна чаще всего применяется PSQI, которая считается признанным «золотым стандартом» самооценки качества сна [28, 29].

2.3. Характеристика нарушений сна при ХБ

Нарушения сна включают снижение ЭС и изменение структуры сна, что наблюдается у пациентов с ХБ [30]. У пациентов с ХБ наблюдается снижение ОВС и ЭС и повышение ЛНС, ППЗ и числа пробуждений. Таким образом, у пациентов с ХБ меньше продолжительность сна, засыпание проходит дольше, и они проводят больше времени в бодрствующем состоянии [23, 31]. ЭС представляет собой соотношение общего времени сна и общего времени, проведенного в постели. Многие исследования показали, что меньшие значения ЭС значительно связаны с интенсивностью боли на следующей день у пациентов с ХБ [32, 33]. Обзор обнаружил высокую неоднородность структуры сна по отчетам отдельных исследований [31]. Однако недавний метаанализ показал, что у пациентов с ХБ первая стадия сна с небыстрыми движениями глаз (НБДГ) занима-

ла больше времени, а также наблюдалась большая фрагментация сна [23]. Фрагментация сна — это укороченные эпизоды сна с частыми переходами между состояниями сна и бодрствования. У пациентов с ХБ наблюдались более частые переходы от сна к бодрствованию [23]. Фрагментация сна может нарушить эндогенную функцию подавления боли как у здоровых взрослых людей, так и у пациентов с ХБ [34, 35]. Один эксперимент на животных также подтвердил, что фрагментация сна в сочетании с мышечно-скелетной сенситизацией может усугубить механическую гиперчувствительность; увеличить количество переходов между сном и бодрствованием в светлый и темный периоды; изменить сон с НБДГ, с быстрыми движениями глаз, и бодрствование; и изменить дельта-ритм во время сна с НБДГ [36].

2.4. Последствия ХБ в сочетании с нарушениями сна

Плохой сон — ключевой фактор развития и поддержания ХБ [9]. Лишение сна может повысить субъективную интенсивность боли и усугубить периферическую / центральную сенситизацию у здоровых людей [37]. Нарушения сна значительно повышают риск уменьшения толерантности к боли, а продление сна повышает толерантность к боли у здоровых людей [38, 39]. Нарушения сна — также один из самых распространенных провоцирующих факторов мигрени [40]. У пациентов с ХБ и нарушениями сна выше тяжесть и длительность боли, выше степень нетрудоспособности и ниже физическая активность, чем у тех, у кого отсутствуют нарушения сна, и выше вероятность сопутствующей депрессии, катастрофизации, тревожности и мыслей о самоубийстве [22]. Например, беспокойный сон может усилить симптомы депрессии и утомляемость у пациентов с остеоартритом [41]. Существование бессонницы и хронической мышечно-костной боли приводит к усилению боли и изменениям гомеостаза сна [42]. Пациенты с нейропатической болью, у которых плохое качество сна, испытывают больше боли, тяжелых депрессивных состояний и более низкое качество жизни, чем у пациентов с хорошим качеством сна, и наблюдается положительная корреляция между качеством сна и эмоциональным состоянием [43]. У пациентов с костно-мышечными нарушениями худшее качество сна связано с большей интенсивностью боли, и плохое качество сна чаще встречается у женщин [44]. Другое исследование также показало, что недостаток сна, в частности, бессонница и плохое качество сна, могут повлиять на эффективность психологической терапии ХБ [45]. Если участники говорят о лучшем качестве сна, то испытывают меньше боли и лучше оценивают

свое здоровье на следующий день [46]. Улучшение качества сна — значимый способ уменьшить бремя ХБ [47]. Еще в одном систематическом обзоре высказано предположение, что нарушения и расстройства сна связаны с худшими исходами боли, и улучшения сна под действием лечения улучшали исходы боли у ветеранов с ХБ [48]. Даже кратковременные улучшения сна позволяют прогнозировать долговременное снижение ХБ и утомляемости у пожилых людей с остеоартритом [49, 50]. С другой стороны, перекрестное исследование показало, что ХБ может непосредственно влиять на качество сна, и плохое качество сна может далее привести к депрессии [51]. Упомянутые выше результаты показывают, что точная оценка и своевременное лечение проблем со сном важны для облегчения боли.

2.5. Влияние лечения на нарушения сна у пациентов с ХБ

В связи со значимыми взаимодействиями между сном и болью полагают, что для лечения ХБ необходим мультидисциплинарный подход. В настоящее время лечение нарушений сна у пациентов с ХБ включает фармакологическую и нефармакологическую терапию.

2.5.1. ПРЕПАРАТЫ

Что касается фармакологической терапии, особенно важно учитывать два аспекта. Первый — что препараты, используемые для облегчения боли или улучшения сна, также могут непосредственно влиять на сон и боль, соответственно. Второй — что в клинической практике часто используется несколько препаратов для одновременного облегчения боли и нарушений сна, что может повысить риск межлекарственных взаимодействий. Эта тема подробно обсуждается в обзорной статье Herrero и соавт. [52]. Таким образом, здесь приводится только краткое резюме.

2.5.1.1. Влияние препаратов, используемых для облегчения боли, на сон

2.5.1.1.1. Опиоиды

Опиоиды широко применяются при ХБ. Недавнее исследование обнаружило, что длительное применение опиоидов пациентами с ХБ в настоящем и прошлом значительно влияет на качество сна, длительность сна, нарушения сна и дисфункцию в дневное время после поправки на применение снотворных средств, и у тех, кто никогда не применял опиоиды, качество сна лучше [53, 54]. Другое исследование также обнаружило, что применение опиоидов связано с повышением риска низкого качества сна на 30 % и недостаточной длительности сна на 15 %

у пожилых людей с ХБ [53, 54]. Кроме того, длительное применение опиоидов повышает риск апноэ во сне и нарушений дыхания во сне [55–57] и может привести к повышению риска смерти у пациентов с хронической нераковой болью [55]. Проспективное когортное наблюдательное исследование дает основания полагать, что пациенты с хронической нераковой болью и генотипом *OPRM1* 118-GG более восприимчивы к усилению проблем со сном и ухудшению сна при применении опиоидов [58].

2.5.1.1.2. Каннабиноиды

В ответ на «эпидемию» опиоидов, для облегчения ХБ все чаще применяются медицинские каннабиноиды [59, 60]. Многочисленные систематические обзоры и метаанализы показали, что медицинский каннабис и каннабиноиды могут улучшить нарушенный сон у пациентов с ХБ, в том числе при снижении качества сна, бессоннице, обструктивном апноэ во сне, нарушениях сна с быстрыми движениями глаз и чрезмерной сонливости в дневное время [61–63].

2.5.1.1.3. Противосудорожные препараты

Габапентин и прегабалин представляют собой аналоги гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) для лечения нейропатической боли и положительно влияют на нарушения сна при нейропатической боли [64]. Метаанализ показал, что более длительное лечение габапентином может значительно улучшить здоровье сна у пациентов с хронической нейропатической болью [65]. Прегабалин также показал эффективность для улучшения сна за счет снижения оценок нарушений и улучшения общих оценок сна у пациентов с нейропатической болью [66, 67].

2.5.1.1.4. Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) в качестве препаратов первой линии для облегчения состояния широко применялись для лечения состояний с ХБ [68]. Амитриптилин — наиболее распространенный ТЦА, применяющийся при различных болезненных синдромах [68]. Кроме того, ТЦА также могут улучшить качество сна [69]. Недавний систематический обзор и сетевой метаанализ показали, что амитриптилин обладает большей эффективностью для улучшения сна, снижения утомления и повышения общего качества жизни пациентов с фибромиалгией [70].

2.5.1.2. Влияние препаратов, используемых для улучшения сна, на ХБ

2.5.1.2.1. Бензодиазепины

Бензодиазепины — наиболее известные и часто назначаемые препараты для лечения нарушений

сна, применяющиеся в качестве адъювантной терапии для облегчения боли. Недавний описательный обзор дает основания полагать, что бензодиазепины оказывают обезболивающий эффект при синдроме жжения во рту и синдроме скованности, а также при лечении бессонницы и сопутствующих тревожных расстройств на короткий период (2–4 недели) при лечении ХБ [71]. Необходимо особое внимание, так как в клинической практике часто назначают одновременно бензодиазепины и опиоиды при ХБ и бессоннице [72]. В 2016 г. Управление по контролю продуктов и лекарств США (FDA) выпустило официальное предостережение по поводу совместного применения опиоидов и бензодиазепинов в связи с повышенным риском смерти в результате передозировки. Тем временем, Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) также выпустили Руководство по назначению опиоидов при ХБ в марте 2016 г., в котором явно указано, что «клиницистам по возможности не следует назначать обезболивающие опиоидные препараты одновременно с бензодиазепинами» [73, 74].

2.5.1.2.2. Мелатонин

Мелатонин играет значительную роль в регуляции циклов сна и бодрствования и подавляет сигналы пробуждения. Имеющиеся данные показывают, что мелатонин может снизить ХБ [75]. Рандомизированное, двойное слепое, контролируемое исследование показало, что мелатонин в качестве дополнительной терапии к прегабалину уменьшает оценку боли и связанных с болью нарушений сна у пациентов с болевой формой диабетической нейропатии [76].

2.5.1.2.3. Суворексант

Суворексант представляет собой селективный двойной антагонист орексиновых рецепторов, одобренный в США и Японии для лечения бессонницы [77]. Двойное слепое перекрестное исследование показало, что суворексант увеличивает время сна и снижает чувствительность к боли на следующий день у пациентов с фибромиалгией [78].

2.5.2. НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

2.5.2.1. Когнитивно-поведенческая терапия

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) также является наиболее распространенным психологическим подходом к лечению ХБ [79]. Тем временем, КПТ рекомендуется в качестве нефармакологического мультимодального подхода к лечению, чтобы справиться с проблемами со сном, а также в качестве терапии первой линии при бессоннице [80, 81]. Предварительное исследование дает основания по-

лагать, что КПТ эффективно сокращает длительность головной боли в днях и симптомы бессонницы у молодых людей с хронической мигренью и бессонницей на протяжении 3 месяцев [82]. Рандомизированное контролируемое исследование обнаружило, что КПТ при бессоннице (КПТ-бе) была эффективнее, чем КПТ при боли (КПТ-бо), и могла улучшить самооценку ППЗ, ЭС, качества сна, а также субъективную степень дисфункции и отношение к сну [83]. Подобным образом, систематический обзор и сетевой метаанализ также подтвердили, что КПТ-бе может быть наиболее эффективным способом лечения при бессоннице и сопутствующей ХБ (84).

2.5.2.2. Дополнительные и альтернативные подходы

Хотя это не рекомендуется текущими руководствами, во всем мире популярно множество альтернативных и дополнительных способов лечения, которые все чаще исследуются в контексте лечения ХБ и нарушений сна, включая музыкальную терапию, ароматерапию, массаж и иглоукалывание [85, 86]. Среди этих способов иглоукалывание широко известно как один из распространенных способов облегчения боли и улучшения сна [87, 88]. Например, иглоукалывание может снизить болевой порог при давлении и уменьшить нарушения сна у пациентов с фибромиалгией [89]. Систематический обзор и метаанализ также показали, что иглоукалывание может облегчить боль и повысить качество сна у пациентов с бессонницей, связанной с ХБ [90].

3. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕХАНИЗМОВ, ЛЕЖАЩИХ В ОСНОВЕ ХБ И НАРУШЕНИЙ СНА

Хотя ХБ, сопровождающаяся нарушениями сна, часто встречается в клинической практике, наши знания об основных нейрохимических механизмах остаются рудиментарными. Здесь рассматриваются большинство недавних данных о роли неврологических механизмов.

3.1. Моноаминергическая система

Серотонин, дофамин и норадреналин — нейромедиаторы моноаминергической системы, участвующие в регуляции эндогенной системы боли и сна-бодрствования [91, 92]. Гиперактивность моноаминовых нейронов — один из механизмов нарушений сна, вторичных по отношению к ХБ [93, 94].

3.1.1. СЕРОТОНИН

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), основной нейромедиатор серотонинергической систе-

мы, оказывает свое действие, активируя разные подтипы рецепторов. Нейропатическая боль может усиливать активность 5-НТ-эргических нейронов в дорсальном ядре шва (ДЯШ), и активированные 5-НТ-эргические нейроны значительно усиливают бодрствование и снижают сон с НБДГ в экспериментах на мышах с лигированием седалищного нерва (ЛСН) [93]. Миртазапин, норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант, нормализует уменьшенное время сна и фрагментированный сон, восстанавливает глубину сна при засыпании в состоянии ХБ и повышает процент сна с быстрыми движениями глаз у мышей с лигированным нервом [95]. Селективный антагонист 5-гидрокситриптамина 2А (5-НТ2А) (MDL 100907), вводимый внутривентрикулярно, значительно сокращал время бодрствования и улучшал сон без быстрых движений глаз у мышей с лигированным седалищным нервом, но не приводил к облегчению боли [96].

3.1.2. ДОФАМИН

Дофамин — нейромедиатор и нейромодулятор, способный воздействовать на дофаминовые нейроны с тормозящим или возбуждающим эффектом [97].

Перекрестное исследование показало, что у 32,6 % пациентов с мигренью есть дофаминергические симптомы, включая зевание, сонливость и тошноту, и авторы полагают, что необходимо учитывать модуляцию дофаминергической системы [98]. Мезолимбическая DA система играет важную роль в ХБ, бессоннице и депрессии, и три эти состояния часто сопутствуют друг другу [99]. Внутривентрикулярная инъекция лево-тетрагидропальматаина (l-THP), частичного агониста дофаминовых D1 рецепторов (D1R) и антагониста D2R, оказывает обезболивающее действие за счет агонизма по отношению к D1R и антагонизма по отношению к D2R, а антагонизм к D2R опосредует снотворный эффект l-THP в экспериментах на мышах с частичным лигированием седалищного нерва (ЧЛСН) [100].

3.1.3. НОРАДРЕНАЛИН

Норадреналин (НА) — важный нейромедиатор в центральной нервной системе. Голубоватое пятно (ГП) — основной источник НА в головном мозге. Норадренергический путь ГП-спинного мозга — один из самых важных тормозных путей, высвобождающих НА для подавления восходящих болевых сигналов [101]. Повышение содержания НА в головном мозге ответственно за многие из симптомов, связанных с потерей сна [102]. Активность ГП-НА определяет вероятность пробуждений, вызываемых чувствительными факторами [103].

3.2. Аденозин

Аденозин — это пуриновый нуклеозид, который оказывает разнообразные биологические эффекты за счет связывания с аденозиновыми рецепторами (AR). Аденозин оказывает обезболивающее действие преимущественно за счет активации A1AR, расположенных в периферических, спинномозговых и супраспинальных областях [104]. С другой стороны, аденозин играет важную роль в интегрировании сигнализации света и сна за счет активации A1 / A2AR для регуляции суточных ритмов [105]. Эксперименты на животных подтвердили, что аденозинергическая сигнализация регулирует взаимодействия между сном и болью. Системное введение неселективного антагониста аденозиновых рецепторов кофеина предотвращает усиление послеоперационной гиперчувствительности, вызванной лишением сна, тогда как микроинъекция антагониста аденозиновых рецепторов A2A в срединное преоптическое ядро блокирует усиление степени и длительности хирургической боли, вызванное предварительным лишением сна, и устраняет температурную гипералгезию, вызванную лишением сна у крыс, ранее не получавших препараты [106].

3.3. Мелатонин

Мелатонин представляет собой нейроэндокринный гормон, синтезирующийся и секретирующийся главным образом в эпифизе, который выполняет разнообразные физиологические функции, включая регуляцию суточных ритмов, усиление иммунной функции, улучшение сна и уменьшение боли [107]. Лишение сна усиливает активацию микроглии и усугубляет нейропатическую боль за счет подавления секреции мелатонина в экспериментах на крысах с ЛСН [108]. Агонист рецептора мелатонина (пиромелатин) значительно увеличивает латентность при термическом и механическом воздействии и удлиняет сон с НБДГ в экспериментах на мышах с ЧЛСН [109].

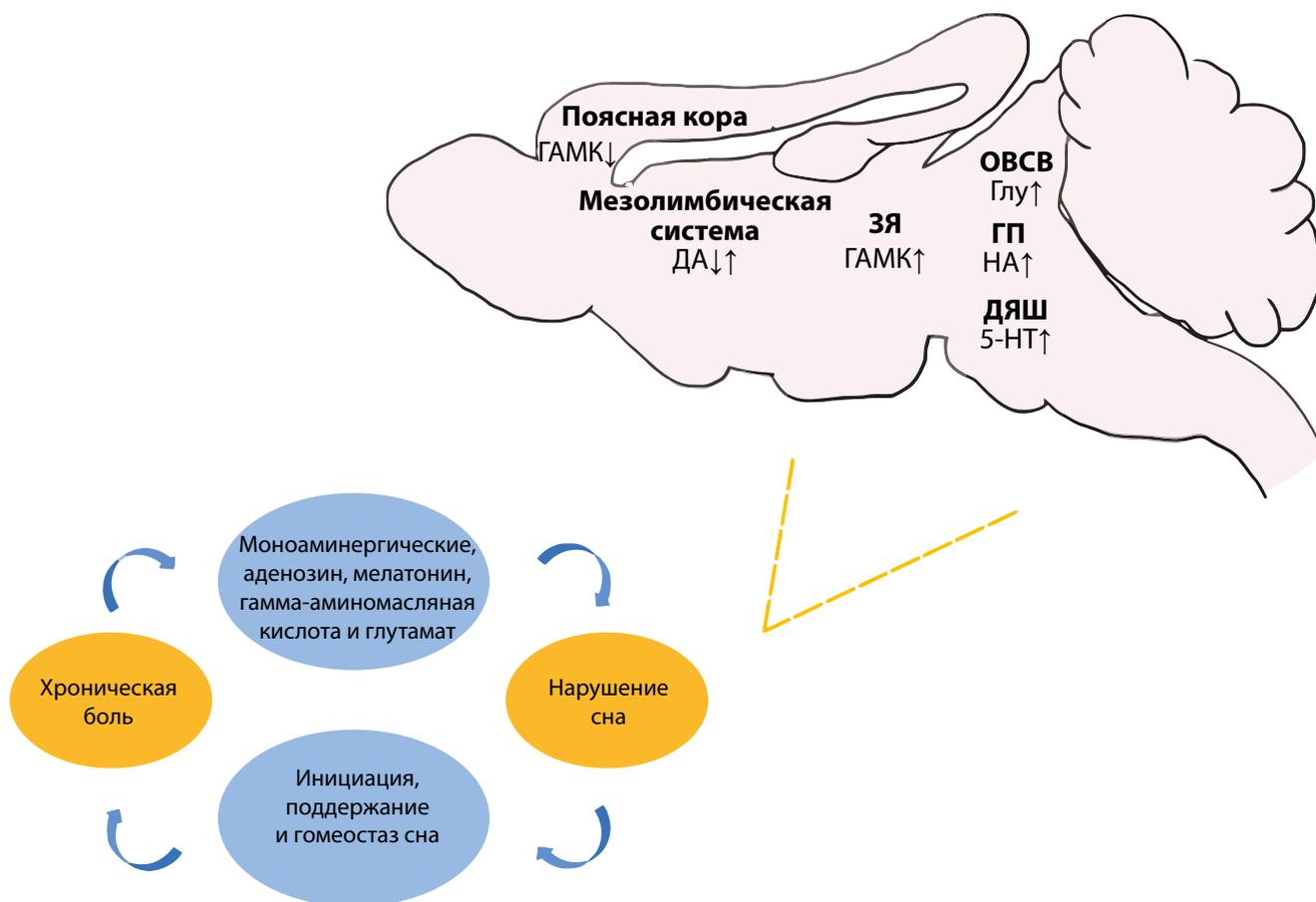
3.4. ГАМК и глутамат

ГАМК и глутамат (Глу) — основные тормозной и возбуждающий медиаторы, соответственно. Исследование со спектроскопией протонного магнитного резонанса обнаружило, что у пациентов с хронической мигренью значительно ниже уровни ГАМК в зубчатом ядре (ЗЯ) и выше уровни глутамата в околоводопроводном сером веществе (ОВСВ), и более высокие уровни ГАМК в ОВСВ у всех пациентов с мигренью были значительно связаны с худшим качеством сна [110]. Внеклеточные концентрации ГАМК снижались в поясной коре, что связано с нарушением сна у мышей с нейропатической болью [111].

4. ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения сна на фоне ХБ — очень распространенное явление. Получено значительное число доказательств двухсторонней связи между болью и сном, особенно при ХБ. ХБ приводит к недостаточной длительности и качеству сна, что, в свою очередь, повышает чувствительность к боли и сильно мешает лечению, а также ухудшает исходы лечения у пациентов. ХБ может повлиять на сон, в частности, его длительность, структуру, глубину и др., приведя к сокращению времени сна, нарушению его структуры, фрагментации сна и снижению его глубины. Фрагментация сна вместе с ХБ может привести к длительной и усиленной аллодинии. Кроме того, качество сна может быть прогностическим показателем боли на следующий день, и кратковременное улучшение сна может способствовать долговременной клинической пользе у пациентов с ХБ. Однако в обычной клинической практике оценка сна у пациентов с ХБ не проводится [112]. Таким образом, при обследовании пациентов с ХБ рекомендуется оценивать сон. С одной стороны, это может помочь рациональному выбору стратегий лечения в клинической практике. С другой стороны, это также может помочь лучше понять характеристики сна и механизмы нарушения сна, что полезно для разработки новых потенциальных терапевтических препаратов и стратегий лечения пациентов с ХБ и сопутствующими нарушениями сна. Конечно, следует отметить, что нарушения сна и ХБ «эквивалентны» в некоторых случаях. Болевые и безболевые соматические симптомы, включая нарушение сна, нарушение аппетита и утомляемость или недостаток энергии, по существу характеризуют клинические состояния подавленного настроения [113]. Это заслуживает упоминания, так как даже в случае «адекватного облегчения боли» бессонница может не уменьшиться, так как не является просто вторичным нарушением на фоне ХБ.

В настоящее время первым выбором при ХБ по-прежнему является лекарственная терапия; однако идеальных препаратов с доказанной эффективностью в обоих аспектах по-прежнему нет. При ХБ многие препараты могут только облегчить нарушения сна или иметь снотворное действие, но не могут решить проблему боли. Таким образом, очень важно изучить основные механизмы взаимодействия между ХБ и нарушениями сна и искать новые способы лечения. Особое внимание следует уделить возможному риску межлекарственных взаимодействий при одновременном применении двух типов препаратов против боли и нарушений сна. Таким образом, необходимо больше данных и базовых исследований. В то же время, имеющи-



ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; Глу — глутамат; ОВСВ — околосредовое серое вещество; ЗЯ — зубчатое ядро; ГП — голубоватое пятно; НА — норадреналин; ДЯШ — дорсальное ядро шва; 5-НТ — 5-гидрокситриптамин.

Рис. 1. Недавние исследования изменений разных нейронов в разных областях мозга во время нарушений сна на фоне хронической боли. ↑ показывает повышение активации или активности нейронов, а ↓ показывает подавление активации или активности нейронов.

еся клинические данные дают основания полагать, что нефармакологическая терапия (КПТ и дополнительная и альтернативная терапия) оказывает определенный терапевтический эффект при боли и нарушениях сна, и что ей следует уделить больше внимания.

Проведено значительное число исследований основных механизмов развития ХБ и нарушений сна. Нейромедиаторы, такие как мелатонин, кортизол, норадреналин и дофамин, участвуют в контроле суточных ритмов, а также регуляции восприятия боли и боли. Нарушения сна, индуцированные ХБ, тесно связаны с моноаминергической, аденозиновой, гистаминовой, мелатониновой, ГАМКергической и орексинергической системами. Начало и поддержание сна, а также гомеостаз сна, регулируется в этих системах по сложным путям (рис. 1). Такие результаты четко показывают, что контроль нейрофизиологических механизмов, опосредую-

щих боль, может дать важный способ облегчения боли и нарушений сна.

Цель представленного обзора — повысить осведомленность практикующих врачей психиатрического и непсихиатрического профиля о значимости нарушений сна, развившихся вторично на фоне ХБ. Наличие нарушений сна при ХБ может усугубить боль, а также серьезно повлиять на качество жизни пациентов. Что касается лечения, КПТ является лучшим нефармакологическим подходом, тогда как фармакологическое лечение требует дальнейших подробных исследований. Исследования нарушений сна, возникших вторично на фоне ХБ, по-прежнему находится в зачаточном состоянии, и дальнейшее изучение основных механизмов взаимодействия между ХБ и нарушениями сна имеет решающее значение для разработки более эффективных стратегий лечения, чтобы облегчить боль и улучшить сон.

Комментарий главного редактора

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

На фоне стресса часто развивается острая адаптационная первичная инсомния. Распространенность транзитной краткосрочной бессоницы в популяции составляет 30–50 %. Нарушения сна снижают качество жизни и достоверно сокращают ее продолжительность. Клинический алгоритм лечения инсомнии включает когнитивно-поведенческую терапию и краткосрочную фармакотерапевтическую коррекцию.

Монокомпонентный препарат Валокордин®-Доксиламин содержит действующее вещество доксиламин сукцинат в дозе 25 мг/мл, которое является представителем группы антагонистов центральных H1-гистаминовых рецепторов. Известно, что гистаминергическая система поддерживает состояние бодрствования, а ее блокада усиливает сомногенное влияние. Доксиламин включен в международные и российские рекомендации по диагностике и лечению инсомнии любой этиологии, являясь препаратом выбора на старте терапии. Препарат сокращает время засыпания, не нарушает структуру сна, увеличивает его продолжительность, повышает качество и не вызывает синдрома отмены. Немецкий препарат Валокордин®-Доксиламин в форме капель для приема внутрь с удобной запатентованной капельницей обеспечивает возможность выбора индивидуальной дозы для качественного ночного сна и утренней бодрости без сонливости. Это, в свою очередь, увеличивает комплаенс. Рекомендуемая разовая доза для пациентов старше 18 лет — 22 капли за 30 мин до сна.

 Литература

1. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *Pain*. (2019) 160:19–27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384
2. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. (2021) 397:2082–97. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
3. Mills S, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. (2019) 123:e273–83. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023
4. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. (2018) 67:1001–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6736a2
5. Lindholm P, Lamusuo S, Taiminen T, Virtanen A, Pertovaara A, Forssell H, et al. The analgesic effect of therapeutic rTMS is not mediated or predicted by comorbid psychiatric or sleep disorders. *Medicine*. (2016) 95:e5231. doi: 10.1097/MD.00000000000005231
6. Serafini RA, Pryce KD, Zachariou V. The mesolimbic dopamine system in chronic pain and associated affective comorbidities. *Biol Psychiatry*. (2020) 87:64–73. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.10.018
7. Larson RA, Carter JR. Total sleep deprivation and pain perception during cold noxious stimuli in humans. *Scand J Pain*. (2016) 13:12–6. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.05.037
8. Yamazaki R, Toda H, Libourel PA, Hayashi Y, Vogt KE, Sakurai T. Evolutionary origin of distinct NREM and REM sleep. *Front Psychol*. (2020) 11:567618. doi: 10.3389/fpsyg.2020.567618
9. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. (2013) 14:1539–52. doi: 10.1016/j.jpain.2013.08.007
10. Lin Y, Hu Y, Guo J, Chen M, Xu X, Wen Y, et al. Association between sleep and multimorbidity in Chinese elderly: results from the Chinese longitudinal healthy longevity survey (CLHLS). *Sleep Med*. (2022) 98:1–8. doi: 10.1016/j.sleep.2022.06.007
11. Nguyen VV, Zainal NH, Newman MG. Why sleep is key: poor sleep quality is a mechanism for the bidirectional relationship between major depressive disorder and generalized anxiety disorder across 18 years. *J Anxiety Disord*. (2022) 90:102601. doi: 10.1016/j.janxdis.2022.102601
12. Shi W, Chen C, Cui Q, Deng F, Yang B, Cao Y, et al. Sleep disturbance exacerbates the cardiac conduction abnormalities induced by persistent heavy ambient fine particulate matter pollution: a multi-center cross-sectional study. *Sci Total Environ*. (2022) 838:156472. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.156472
13. Miettinen T, Sverloff J, Lappalainen OP, Linton SJ, Sipilä K, Kalso E. Sleep problems in pain patients entering tertiary pain care: the role of pain-related anxiety, medication use, self-reported diseases, and sleep disorders. *Pain*. (2022) 163:e812–20. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002497
14. Emery PC, Wilson KG, Kowal J. Major depressive disorder and sleep disturbance in patients with chronic pain. *Pain Res Manag*. (2014) 19:35–41. doi: 10.1155/2014/480859
15. Hernandez-Leon A, Fernandez-Guasti A, Martinez A, Pellicer F, Gonzalez-Trujano ME. Sleep architecture is altered in the reserpine-induced fibromyalgia model in ovariectomized rats. *Behav Brain Res*. (2019) 364:383–92. doi: 10.1016/j.bbr.2018.01.005
16. Lerman SF, Campbell CM, Buenaver LF, Medak M, Phillips J, Polley M, et al. Exploring the role of negative cognitions in the relationship between ethnicity, sleep, and pain in women with temporomandibular joint disorder. *J Pain*. (2018) 19:1342–51. doi: 10.1016/j.jpain.2018.05.009
17. Nordstoga AL, Mork PJ, Meisingset I, Nilsen T, Skarpsno ES. The joint effect of sleep duration and insomnia symptoms on the risk of recurrent spinal pain: the HUNT study. *Sleep Med*. (2022) 99:11–7. doi: 10.1016/j.sleep.2022.07.003
18. Varallo G, Giusti EM, Manna C, Castelnuovo G, Pizza F, Franceschini C, et al. (2022). Sleep disturbances and sleep disorders as risk factors for chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 63;101630. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101630
19. Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*. (2020) 45:74–89. doi: 10.1038/s41386-019-0411-y
20. Ostovar-Kermani T, Arnaud D, Almaguer A, Garcia I, Gonzalez S, Mendez MY, et al. Painful sleep: insomnia in patients with chronic pain syndrome and its consequences. *Folia Med*. (2020) 62:645–54. doi: 10.3897/folmed.62.e50705
21. Al-Khudhairi MW, AlOtaibi A, Abdul Rahman L, Al-Garni M, Yaslam R, Fatani R. The association of self-reported iron and vitamin D levels on sleep quality and pain perception in a subset of Saudi population. *Risk Manag Healthc Policy*. (2021) 14:4853–65. doi: 10.2147/RMHP5318698
22. Husak AJ, Bair MJ. Chronic pain and sleep disturbances: a pragmatic review of their relationships, comorbidities, and treatments. *Pain Med*. (2020) 21:1142–52. doi: 10.1093/pm/pnz343
23. Mathias JL, Cant ML, Burke A. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med*. (2018) 52:198–210. doi: 10.1016/j.sleep.2018.05.023
24. Fabbri M, Beracci A, Martoni M, Meneo D, Tonetti L, Natale V. Measuring subjective sleep quality: a review. *Int J Environ Res Public Health*. (2021) 18:1082. doi: 10.3390/ijerph18031082
25. Fekedulegn D, Andrew ME, Shi M, Violanti JM, Knox S, Innes KE. Actigraphy-based assessment of sleep parameters. *Ann Work Expo Health*. (2020) 64:350–67. doi: 10.1093/annweh/wxaa007
26. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, et al. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. (2018) 14:1231–7. doi: 10.5664/jcm.7230

27. Smith MGÖMTP. A laboratory study on the effects of wind turbine noise on sleep: results of the polysomnographic WITNES study. *Sleep*. (2020) 43:46. doi: 10.1093/sleep/zsaa046
28. Buysse DJ, Reynolds CR, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. (1989) 28:193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
29. Van Looveren E, Bilteryts T, Munneke W, Cagnie B, Ickmans K, Mairesse O, et al. The association between sleep and chronic spinal pain: a systematic review from the last decade. *J Clin Med*. (2021) 10:3836. doi: 10.3390/jcm10173836
30. Onen SH, Onen F, Courpron P, Dubray C. How pain and analgesics disturb sleep. *Clin J Pain*. (2005) 21:422–31. doi: 10.1097/01.ajp.0000129757.31856.f7
31. Bjurström MF, Irwin MR. Polysomnographic characteristics in nonmalignant chronic pain populations: a review of controlled studies. *Sleep Med Rev*. (2016) 26:74–86. doi: 10.1016/j.smrv.2015.03.004
32. Lee HJ, Kim ST. A questionnaire-based study of sleep-wake patterns and sleep quality in a TMJ and orofacial pain clinic. *Cranio*. (2020) 38:213–20. doi: 10.1080/08869634.2018.1550134
33. Lewandowski AS, Palermo TM, De la Motte S, Fu R. Temporal daily associations between pain and sleep in adolescents with chronic pain versus healthy adolescents. *Pain*. (2010) 151:220–5. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.016
34. Edwards RR, Grace E, Peterson S, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Sleep continuity and architecture: associations with pain-inhibitory processes in patients with temporomandibular joint disorder. *Eur J Pain*. (2009) 13:1043–7. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.12.007
35. Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep*. (2007) 30:494–505. doi: 10.1093/sleep/30.4.494
36. Sutton BC, Opp MR. Sleep fragmentation exacerbates mechanical hypersensitivity and alters subsequent sleep-wake behavior in a mouse model of musculoskeletal sensitization. *Sleep*. (2014) 37:515–24. doi: 10.5665/sleep.3488
37. Chang JR, Fu SN, Li X, Li SX, Wang X, Zhou Z, et al. The differential effects of sleep deprivation on pain perception in individuals with or without chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. (2022) 66:101695. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101695
38. Simonelli G, Mantua J, Gad M, St PM, Moore L, Yarnell AM, et al. Sleep extension reduces pain sensitivity. *Sleep Med*. (2019) 54:172–6. doi: 10.1016/j.sleep.2018.10.023
39. Sivertsen B, Lallukka T, Petrie KJ, Steingrimsdottir OA, Stubhaug A, Nielsen CS. Sleep and pain sensitivity in adults. *Pain*. (2015) 156:1433–9. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000131
40. Almozino G, Benoliel R, Sharav Y, Haviv Y. Sleep disorders and chronic craniofacial pain: characteristics and management possibilities. *Sleep Med Rev*. (2017) 33:39–50. doi: 10.1016/j.smrv.2016.04.005
41. Gilbert AL, Lee J, Song J, Semanik PA, Ehrlich-Jones LS, Kwok CK, et al. Relationship between self-reported restless sleep and objectively measured physical activity in adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res*. (2021) 73:687–92. doi: 10.1002/acr.23581
42. Frange C, Hachul H, Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. Temporal analysis of chronic musculoskeletal pain and sleep in postmenopausal women. *J Clin Sleep Med*. (2019) 15:223–34. doi: 10.5664/jcsm.7622
43. Guntel M, Huzmeli ED, Melek I. Patients with neuropathic pain have poor sleep quality. *J Nerv Ment Dis*. (2021) 209:505–9. doi: 10.1097/NMD.0000000000001325
44. Bascour-Sandoval C, Belmar-Arriagada H, Albayay J, Lacoste-Abarzua C, Bielefeldt-Astudillo D, Gajardo-Burgos R, et al. The effect of sleep quality on pain in Chilean individuals with musculoskeletal disorders. *Int J Environ Res Public Health*. (2021) 18:11370. doi: 10.3390/ijerph182111370
45. Palermo TM, Law EF, Kim A, de la Vega R, Zhou C. Baseline sleep disturbances modify outcome trajectories in adolescents with chronic pain receiving internet-delivered psychological treatment. *J Pain*. (2022) 23:1245–55. doi: 10.1016/j.jpain.2022.03.003
46. Lucke AJ, Wrzus C, Gerstorf D, Kunzmann U, Katzorreck M, Hoppmann C, et al. Bidirectional links of daily sleep quality and duration with pain and self-rated health in older Adults' daily lives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. (2022) c192:glac192. doi: 10.1093/geron/192
47. Li R, Dworkin RH, Chapman BP, Becerra AZ, Yang L, Mooney CJ, et al. Moderate to severe chronic pain in later life: risk and resilience factors for recovery. *J Pain*. (2021) 22:1657–71. doi: 10.1016/j.jpain.2021.05.007
48. Saconi B, Polomano RC, Compton PC, McPhillips MV, Kuna ST, Sawyer AM. The influence of sleep disturbances and sleep disorders on pain outcomes among veterans: a systematic scoping review. *Sleep Med Rev*. (2021) 56:101411. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101411
49. Koffel E, Kroenke K, Bair MJ, Leventy D, Polusny MA, Krebs EE. The bidirectional relationship between sleep complaints and pain: analysis of data from a randomized trial. *Health Psychol*. (2016) 35:41–9. doi: 10.1037/hea0000245
50. Vitiello MV, McCurry SM, Shortreed SM, Baker LD, Rybarczyk BD, Keefe FJ, et al. Short-term improvement in insomnia symptoms predicts long-term improvements in sleep, pain, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis and insomnia. *Pain*. (2014) 155:1547–54. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.032
51. Alhalal EA, Alhalal IA, Alaida AM, Alhweity SM, Alshojaa AY, Alfaori AT. Effects of chronic pain on sleep quality and depression: a cross-sectional study. *Saudi Med J*. (2021) 42:315–23. doi: 10.15537/smj.42.3.20200768
52. Herrero BA, Beetz G, Bruneau A, Martel MO, Cistulli PA, Nixdorf DR, et al. Multitargeting the sleep-pain interaction with pharmacological approaches: a narrative review with suggestions on new avenues of investigation. *Sleep Med Rev*. (2021) 59:101459. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101459
53. Frers A, Shaffer J, Edinger J, Wachholtz A. The relationship between sleep and opioids in chronic pain patients. *J Behav Med*. (2021) 44:412–20. doi: 10.1007/s10865-021-00205-1
54. Zaidel C, Musich S, Karl J, Kraemer S, Yeh CS. Psychosocial factors associated with sleep quality and duration among older adults with chronic pain. *Popul Health Manag*. (2021) 24:101–9. doi: 10.1089/pop.2019.0165
55. Chung F, Wong J, Bellingham G, Lebovic G, Singh M, Waseem R, et al. Predictive factors for sleep apnoea in patients on opioids for chronic pain. *BMJ Open Respir Res*. (2019) 6:e523:e000523. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000523
56. Correa D, Farney RJ, Chung F, Prasad A, Lam D, Wong J. Chronic opioid use and central sleep apnea: a review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth Analg*. (2015) 120:1273–85. doi: 10.1213/ANE.0000000000000672
57. Garcia AN, Salloum IM. Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: a focused review. *Am J Addict*. (2015) 24:590–8. doi: 10.1111/ajad.12291
58. Margarit C, Ballester P, Inda MD, Roca R, Gomez L, Planelles B, et al. OPRM1 gene interaction with sleep in chronic pain patients treated with opioids. *Pain Physician*. (2019) 22:97–107.
59. Bicket MC, Stone EM, McGinty EE. Use of cannabis and other pain treatments among adults with chronic pain in US states with medical cannabis programs. *JAMA Netw Open*. (2023) 6:e2249797. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.49797
60. McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Kansagara D, et al. Cannabis-based products for chronic pain: a systematic review. *Ann Intern Med*. (2022) 175:1143–53. doi: 10.7326/M21-4520
61. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Curr Psychiatry Rep*. (2017) 19:23. doi: 10.1007/s11920-017-0775-9
62. Bialas P, Fitzcharles MA, Klose P, Hauser W. Long-term observational studies with cannabis-based medicines for chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. *Eur J Pain*. (2022) 26:1221–33. doi: 10.1002/ejp.1957
63. McParland AL, Bhatia A, Matelski J, Tian C, Diep C, Clarke H, et al. Evaluating the impact of cannabinoids on sleep health and pain in patients with chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med*. (2022) 48:180–90. doi: 10.1136/rapm-2021-103431
64. Ferini-Strambi L. Neuropathic pain and sleep: a review. *Pain Ther*. (2017) 6:19–23. doi: 10.1007/s40122-017-0089-y
65. Kapustin D, Bhatia A, McParland A, Trivedi A, Davidson A, Brull R, et al. Evaluating the impact of gabapentinoids on sleep health in patients with chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. (2020) 161:476–90. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001743
66. Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, Goldacre B, Heneghan CJ. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open*. (2019) 9:e23600:e023600. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023600
67. Parsons B, Fujii K, Nozawa K, Yoshiyama T, Ortiz M, Whalen E. The efficacy of pregabalin for the treatment of neuropathic pain in Japanese subjects with moderate or severe baseline pain. *J Pain Res*. (2019) 12:1061–8. doi: 10.2147/JPR.S181729
68. Schneider J, Patterson M, Jimenez XF. Beyond depression: other uses for tricyclic antidepressants. *Cleve Clin J Med*. (2019) 86:807–14. doi: 10.3949/ccjm.86a.19005
69. Bakker MH, Hugtenburg JG, Smits MG, van der Horst HE, Slottje P. Off-label low dose amitriptyline for insomnia disorder: patient-reported outcomes. *Pharmacoeconom Drug Saf*. (2023) 32:435–45. doi: 10.1002/pds.5561
70. Farag HM, Yunusa I, Goswami H, Sultan I, Doucette JA, Eguale T. Comparison of amitriptyline and US Food and Drug Administration-approved treatments for fibromyalgia: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. (2022) 5:e2212939. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.12939
71. Wright SL. Limited utility for benzodiazepines in chronic pain management: a narrative review. *Adv Ther*. (2020) 37:2604–19. doi: 10.1007/s12325-020-01354-6

72. Koffel E, DeRonne B, Hawkins EJ. Co-prescribing of opioids with benzodiazepines and other hypnotics for chronic pain and insomnia: trends and health outcomes. *Pain Med.* (2020) 21:2055–9. doi: 10.1093/pm/pnaa054
73. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA.* (2016) 315:1624–45. doi: 10.1001/jama.2016.1464
74. Dahan A, van Lemmen M, Jansen S, Simons P, van der Schrier R. Buprenorphine: a treatment and cause of opioid-induced respiratory depression. *Br J Anaesth.* (2022) 128:402–4. doi: 10.1016/j.bja.2021.12.001
75. Oh SN, Myung SK, Jho HJ. Analgesic efficacy of melatonin: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Med.* (2020) 9:1553. doi: 10.3390/jcm9051553
76. Shokri M, Sajedi F, Mohammadi Y, Mehrpooya M. Adjuvant use of melatonin for relieving symptoms of painful diabetic neuropathy: results of a randomized, double-blinded, controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol.* (2021) 77:1649–63. doi: 10.1007/s00228-021-03170-5
77. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev.* (2018) 70:197–245. doi: 10.1124/pr.117.014381
78. Roehrs T, Withrow D, Koshorek G, Verker J, Bazan L, Roth T. Sleep and pain in humans with fibromyalgia and comorbid insomnia: double-blind, crossover study of suvorexant 20 mg versus placebo. *J Clin Sleep Med.* (2020) 16:415–21. doi: 10.5664/jcsm.8220
79. Terpstra JA, van der Vaart R, van Beugen S, van Eersel RA, Gkika I, Erdos D, et al. Guided internet-based cognitive-behavioral therapy for patients with chronic pain: a meta-analytic review. *Internet Interv.* (2022) 30:100587. doi: 10.1016/j.invent.2022.100587
80. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* (2016) 165:125–33. doi: 10.7326/M15-2175
81. Zuo X, Dong Z, Zhang P, Zhang P, Chang G, Xiang Q, et al. Effects of cognitive behavioral therapy on sleep disturbances and quality of life among adults with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* (2020) 30:1980–8. doi: 10.1016/j.numecd.2020.06.024
82. Law EF, Wan TS, Aaron RV, Dudeney J, Palermo TM. Hybrid cognitive-behavioral therapy intervention for adolescents with co-occurring migraine and insomnia: a single-arm pilot trial. *Headache.* (2018) 58:1060–73. doi: 10.1111/head.13355
83. McCrae CS, Williams J, Roditi D, Anderson R, Mundt JM, Miller MB, et al. Cognitive behavioral treatments for insomnia and pain in adults with comorbid chronic insomnia and fibromyalgia: clinical outcomes from the SPIN randomized controlled trial. *Sleep.* (2019) 42:y234. doi: 10.1093/sleep/zsy234
84. Enomoto K, Adachi T, Fujino H, Kugo M, Tatsumi S, Sasaki J. Comparison of the effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia, cognitive behavioral therapy for pain, and hybrid cognitive behavioral therapy for insomnia and pain in individuals with comorbid insomnia and chronic pain: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev.* (2022) 66:101693. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101693
85. Bauer BA, Tilburt JC, Sood A, Li GX, Wang SH. Complementary and alternative medicine therapies for chronic pain. *Chin J Integr Med.* (2016) 22:403–11. doi: 10.1007/s11655-016-2258-y
86. Hrehova L, Mezian K. Non-pharmacologic treatment of insomnia in primary care settings. *Int J Clin Pract.* (2021) 75:e14084. doi: 10.1111/ijcp.14084
87. Patel M, Urits I, Kaye AD, Viswanath O. The role of acupuncture in the treatment of chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* (2020) 34:603–16. doi: 10.1016/j.bpa.2020.08.005
88. Shergis JL, Ni X, Jackson ML, Zhang AL, Guo X, Li Y, et al. A systematic review of acupuncture for sleep quality in people with insomnia. *Complement Ther Med.* (2016) 26:11–20. doi: 10.1016/j.ctim.2016.02.007
89. Valera-Calero JA, Fernandez-de-Las-Penas C, Navarro-Santana MJ, Plaza-Manzano G. Efficacy of dry needling and acupuncture in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* (2022) 19:9904. doi: 10.3390/ijerph19169904
90. Liu F, You J, Li Q, Fang T, Chen M, Tang N, et al. Acupuncture for chronic pain-related insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* (2019) 2019:5381028–10. doi: 10.1155/2019/5381028
91. Bannister K, Bee LA, Dickenson AH. Preclinical and early clinical investigations related to monoaminergic pain modulation. *Neurotherapeutics.* (2009) 6:703–12. doi: 10.1016/j.nurt.2009.07.009
92. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron.* (2010) 68:1023–42. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.032
93. Ito H, Yanase M, Yamashita A, Kitabatake C, Hamada A, Suhara Y, et al. Analysis of sleep disorders under pain using an optogenetic tool: possible involvement of the activation of dorsal raphe nucleus-serotonergic neurons. *Mol Brain.* (2013) 6:59. doi: 10.1186/1756-6606-6-59
94. Koh K, Hamada A, Hamada Y, Yanase M, Sakaki M, Someya K, et al. Possible involvement of activated locus coeruleus-noradrenergic neurons in pain-related sleep disorders. *Neurosci Lett.* (2015) 589:200–6. doi: 10.1016/j.neulet.2014.12.002
95. Ito H, Tsuneki H, Sasaoka T, Toyooka N, Matsuo M, Yamazaki M. Suvorexant and mirtazapine improve chronic pain-related changes in parameters of sleep and voluntary physical performance in mice with sciatic nerve ligation. *PLoS One.* (2022) 17:e264386:e0264386. doi: 10.1371/journal.pone.0264386
96. Ito H, Takemura Y, Aoki Y, Hattori M, Horikawa H, Yamazaki M. Analysis of the effects of a tricyclic antidepressant on secondary sleep disturbance induced by chronic pain in a preclinical model. *PLoS One.* (2020) 15:e243325:e0243325. doi: 10.1371/journal.pone.0243325
97. Neville V, Nakagawa S, Zidar J, Paul ES, Lagisz M, Bateson M, et al. Pharmacological manipulations of judgement bias: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* (2020) 108:269–86. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.11.008
98. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Guadagni F, Ferroni P. Dopaminergic symptoms in migraine: a cross-sectional study on 1148 consecutive headache center-based patients. *Cephalalgia.* (2020) 40:1168–76. doi: 10.1177/0333102420929023
99. Finan PH, Smith MT. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: dopamine as a putative mechanism. *Sleep Med Rev.* (2013) 17:173–83. doi: 10.1016/j.smrv.2012.03.003
100. Liu YY, Wang TX, Zhou JC, Qu WM, Huang ZL. Dopamine D1 and D2 receptors mediate analgesic and hypnotic effects of l-tetrahydropalmatine in a mouse neuropathic pain model. *Psychopharmacology.* (2019) 236:3169–82. doi: 10.1007/s00213-019-05275-3
101. Li J, Wei Y, Zhou J, Zou H, Ma L, Liu C, et al. Activation of locus coeruleus-spinal cord noradrenergic neurons alleviates neuropathic pain in mice via reducing neuroinflammation from astrocytes and microglia in spinal dorsal horn. *J Neuroinflammation.* (2022) 19:123. doi: 10.1186/s12974-022-02489-9
102. Mehta R, Bhattacharya R, Mallick BN. Sleep and neuroimmunomodulation for maintenance of optimum brain function: role of noradrenaline. *Brain Sci.* (2022) 12:1725. doi: 10.3390/brainsci12121725
103. Hayat H, Regev N, Matosevich N, Sales A, Paredes-Rodriguez E, Krom AJ, et al. Locus coeruleus norepinephrine activity mediates sensory-evoked awakenings from sleep. *Sci Adv.* (2020) 6:eaz4232. doi: 10.1126/sciadv.aaz4232
104. Vincenzi F, Pasquini S, Borea PA, Varani K. Targeting adenosine receptors: a potential pharmacological avenue for acute and chronic pain. *Int J Mol Sci.* (2020) 21:8710. doi: 10.3390/ijms21228710
105. Jagannath A, Varga N, Dallmann R, Rando G, Gosselin P, Ebrahimjee F, et al. Adenosine integrates light and sleep signalling for the regulation of circadian timing in mice. *Nat Commun.* (2021) 12:2113. doi: 10.1038/s41467-021-22179-z
106. Hambrecht-Wiedbusch VS, Gabel M, Liu LJ, Imperial JP, Colmenero AV, Vanini G. Preemptive caffeine administration blocks the increase in postoperative pain caused by previous sleep loss in the rat: a potential role for preoptic adenosine A2A receptors in sleep-pain interactions. *Sleep.* (2017) 40:zsx116. doi: 10.1093/sleep/zsx116
107. Chaudhry SR, Stadlbauer A, Buchfelder M, Kinfe TM. Melatonin moderates the triangle of chronic pain. Sleep architecture and immunometabolic traffic. *Biomedicine.* (2021) 9:984. doi: 10.3390/biomedicines9080984
108. Huang CT, Chiang RP, Chen CL, Tsai YJ. Sleep deprivation aggravates median nerve injury-induced neuropathic pain and enhances microglial activation by suppressing melatonin secretion. *Sleep.* (2014) 37:1513–23. doi: 10.5665/sleep.4002
109. Liu YY, Yin D, Chen L, Qu WM, Chen CR, Laudon M, et al. Piromelatine exerts antinociceptive effect via melatonin, opioid, and 5HT1A receptors and hypnotic effect via melatonin receptors in a mouse model of neuropathic pain. *Psychopharmacology.* (2014) 231:3973–85. doi: 10.1007/s00213-014-3530-5
110. Wang W, Zhang X, Bai X, Zhang Y, Yuan Z, Tang H, et al. Gamma-aminobutyric acid and glutamate/glutamine levels in the dentate nucleus and periaqueductal gray with episodic and chronic migraine: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Headache Pain.* (2022) 23:83. doi: 10.1186/s10194-022-01452-6
111. Narita M, Niikura K, Nanjo-Niikura K, Narita M, Furuya M, Yamashita A, et al. Sleep disturbances in a neuropathic pain-like condition in the mouse are associated with altered GABAergic transmission in the cingulate cortex. *Pain.* (2011) 152:1358–72. doi: 10.1016/j.pain.2011.02.016
112. Woo A, Ratnayake G. Sleep and pain management: a review. *Pain Manag.* (2020) 10:261–73. doi: 10.2217/pmt-2020-0001
113. Kapfhammer HP. Somatic symptoms in depression. *Dialogues Clin Neurosci.* (2006) 8:227–39. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.2/hpkapfhammer

Антиноцицептивные эффекты витаминов комплекса В

Реферативный перевод

Источник: IBRO Neuroscience Reports 15 (2023) 270–280

Shahab A. Zarei^{a, b}, Mina Shahriari-Khalaji^c, Ian Max Andolina^a, Gila Behzadi^b

^a Центр повышения квалификации в области наук о мозге и интеллектуальных технологий (институт нейробиологии), Китайская академия наук, 320 Yue Yang Road, Шанхай, Китай

^b Кафедра психологии, медицинская школа, медицинский университет им. Шахида Бехешти, Тегеран, Иран

^c Государственная ключевая лаборатория модификации химических волокон и полимерных материалов, колледж наук о материалах и техники, Университет Дунхуа, Шанхай 201620, Китай

1. ВВЕДЕНИЕ

Витамины группы В должны ежедневно поступать с пищей, так как они выполняют важнейшие и разнообразные функции в организме, особенно учитывая, что они не запасаются организмом. Недостаточность этих витаминов может вызвать патофизиологические нарушения, включая эпилепсию, синдром запястного канала, хроническую боль, нарушения сна и аутоиммунные нарушения [1]. В дополнение к восполнению недостаточности в организме, препараты витаминов группы В, по-видимому, оказывают обезболивающее действие в дозах, превышающих ежедневную потребность. Это дает основания предполагать их пользу при лечении патофизиологических нарушений, сопровождающихся болью. С 1950-х гг., когда впервые были получены впечатляющие клинические результаты [2, 3], внимание исследователей сосредоточено на обезболивающих эффектах витаминов В. Противовоспалительные эффекты витаминов В также широко изучались в экспериментах на животных, включая механическую аллодинию и нейропатическую боль [4].

Также полагают, что синергическое действие витаминов В₁, В₆ и В₁₂ (в форме В-комплекса) может эффективнее облегчать боль без риска побочных явлений, даже в высоких дозах. Это причина их широкого применения при клинических нарушениях, сопровождающихся болью. Хотя предлагались различные механизмы для объяснения обезболивающего и противовоспалительного действия витаминов В-комплекса [5–9], число описанных исследований обезболивающих эффектов витаминов комплекса

В мало. В меньшем числе исследований изучалось их влияние на разные аспекты воспалительной болевой реакции, и точный механизм, по которому витамины В снижают боль, остается неизвестным.

Исследование с формалином на грызунах широко применяется для индукции и моделирования острой и хронической воспалительной боли [10, 11]. Сообщалось, что инъекции формалина являются действительной и достоверной моделью, высокочувствительной для исследований различных классов обезболивающих препаратов [12–15].

Процесс болевой сигнализации сложен и включает большое число нейромедиаторов, молекул и химических веществ в организме. Оксид азота (NO), свободно-радикальная диффундирующая молекула газа, которая синтезируется по потребности (в ответ на воспалительную стимуляцию) со временем полувыведения несколько секунд — один из самых важных нейромедиаторов, играющих роль в нейропатической боли в спинном мозге. Она также играет важную роль в направлении и модуляции сигналов, связанных с болью, защите нейронов, нейротоксичности, нейропластичности и устойчивом воспалении [16]. Синтаза оксида азота (NOS) образует NO за счет окисления L-аргинина, предшественника NO, до L-цитруллина. Необходимый восстанавливающий кофактор NADPH для фермента NOS, участвующий в синтезе NO, может использоваться в качестве маркера наличия NO [17]. Многие исследователи сообщают, что ингибирование или «выключение» NOS приводит к устойчивой боли [18].

Экспрессия прото-онкогенного белка *c-Fos*, кодируемого членом семейства немедленно-ранних

генов, является важной нейрофизиологической реакцией на ряд болезненных раздражителей. *c-Fos* быстро индуцируется, контролируя экспрессию других генов, продукты которых участвуют в долговременных изменениях возбудимости нейронов и обнаруживаются иммуногистохимическими методами [19]. Во время ноцицептивной передачи описана Fos-подобная иммунореактивность в дорсальном роге спинного мозга до коры головного мозга, включая нервный каскад передачи сигналов. Таким образом, картирование экспрессии *c-Fos* в областях — это действенный и мощный инструмент отслеживания популяций ноцицептивных нейронов, реагирующих на боль [20, 21].

Учитывая многообещающие результаты, описанные в клинических исследованиях противовоспалительных и обезболивающих эффектов добавок витаминов В-комплекса, в этом исследовании индуцировали у крыс боль, максимально сходную с клинической болью, при помощи формалина. Намеревались определить, изменяет ли Нейробион — комплекс витаминов В — поведенческие проявления боли, и, если это так, установить, в какой фазе (острой и/или хронической) наблюдался какой-либо эффект. Кроме того, хотели разграничить любое такое влияние на NO-продуцирующие нейроны и экспрессию *c-Fos* в дорсальных рогах поясничного отдела спинного мозга, а также супраспинальных центрах, участвующих в обработке болевой информации.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Животные и лечение

В этом исследовании использовались самцы крыс Вистар со средним весом 195 ± 15 г в качестве модельных животных. Исследования на животных полностью соответствовали принципам и протоколам работы с животными и экспериментам, руководствам по уходу за животными, установленными Международной ассоциацией исследований боли (IASP) и в соответствии с NIH и рекомендациями комиссии по этике нашего института для исследований на животных.

Крыс делили на три группы, по 8 крыс в каждой ($n = 8$); количество выбрали на основании ранее опубликованных исследований [22–25]. Для наблюдений за поведением и гистохимической оценки из каждой группы произвольно выбирали по шесть и четыре крысы, соответственно. В первой экспериментальной группе животным вводили 50 мкл формалина подкожно в плантарную поверхность правой задней лапы иглой № 30, в концентрации 5 %, как использовалось ранее [26, 27], в качестве нашей контрольной группы (КГ). Для клинического лечения острой или хронической боли Нейробион обычно применяют внутрь или внутримышечно

(более высокая биодоступность) 7–10 дней подряд [28]. Мы выбрали 10-дневное внутривентральное (в/б) введение Нейробиона в более высокой дозе на основании клинической литературы [29, 30]. Нейробион, используемый в этом исследовании, был получен из общедоступного источника и аналогичен назначаемому в лечебных учреждениях, чтобы максимально близко воспроизвести клинические условия, так как было важно использовать препарат, типичный для клинической практики и доступный пациентам. Второй группе предварительно вводили препарат НЕЙРОБИОН в форме инъекций в дозе 1 мл/кг веса тела [1 мл содержит 33,3 мг В₁, 33,3 мг В₆ и 0,333 мг В₁₂]. Инъекции продолжали 10 дней, а затем делали инъекции формалина (опытная группа (ОГ)) в последний день (через час после последней инъекции Нейробиона) с использованием того же протокола, что и в группе 1. Чтобы оценить эффект боли или стресса после только внутривентральной (в/б) инъекции, мы добавили третью группу (получавшую носитель), которую акклиматизировали и содержали так же, как группу 2, но вводили внутривентрально физиологический раствор ежедневно и в последний раз за час до инъекции формалина.

2.2. Измерение выраженности боли (оценка боли)

Инъекция формалина в плантарную область задней лапы крыс вызывает воспаление, что позволяет оценить реакцию животных на боль в острой и хронической фазе. Исследователи предполагают, что исследование с формалином, по сравнению с термическими и механическими моделями боли, является одной из наиболее достоверных моделей для оценки клинической боли [31], и позволяет нам определять острую и хроническую фазу, на которых Нейробион оказывает свое действие. Вводили формалин путем инъекции и тщательно наблюдали за поведением, характерным для боли (оценка боли) в течение часа, записывая оценки каждые 15 сек. Поведение крыс оценивали по соответствующим количественным критериям поведенческих проявлений боли [32]: присваивали 0 баллов, если поведение, характерное для боли, отсутствовало, и крыса не обращала внимания на лапу, в которую сделана инъекция; оценку 1 присваивали, когда крыса передвигалась или стояла, опиралась преимущественно на конечности, в которые не делали инъекцию; оценку 2 использовали, когда крыса поднимала конечность, в которую сделана инъекция; оценку 3 использовали, когда крыса трясла или лизала конечность, в которую сделана инъекция. Для оценки интенсивности боли тщательно оценивали время, в течение которого животное вздрагивает или вылизывает конечность, на протяжении часа, делая записи каждые 5 минут.

2.3. Взятие образцов ткани спинного и головного мозга

Для гистохимического исследования из каждой группы произвольно выбирали четырех крыс после завершения наблюдения за поведением. Ткани спинного и головного мозга фиксировали точно через 2 ч после инъекции формалина (через час после окончания часового наблюдения за поведением). Для изготовления тонких срезов замороженных тканей 40 мкм использовали замораживающий криостат-микротом (Leica, Германия), срезы поясничного отдела спинного мозга и головного мозга хранили в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) при 4 °С.

2.4. Гистохимический и иммуногистохимический анализ

Для гистохимического окрашивания на NADPH-диафорузу (NADPH-d) срезы поясничного отдела спинного мозга и ствола головного мозга выдерживали при комнатной температуре и трижды промывали ФСБ с добавлением тритона X-100 (0,1 %), после чего инкубировали в ФСБ (0,1 М) с добавлением тритона X-100 (0,3 %), p-NADPH (0,1 мг/мл) и нитросинего тетразолия (НСТ) (0,1 мг/мл) с защитой от света при 37 °С в течение 1 ч до появления пурпурного окрашивания. После завершения реакции срезы извлекали и трижды промывали ФСБ и деионизированной водой, а затем изготавливали препараты на предметных стеклах с использованием экспресс-набора для изготовления гистологических препаратов Entellan (Merck, Германия), высушивали на воздухе и накрывали покровными стеклами.

Другие срезы поясничного отдела спинного мозга и ствола головного мозга окрашивали на *c-Fos* иммуногистохимическим методом.

2.5. Статистический анализ

Все данные выражены как среднее \pm стандартная ошибка среднего. Результаты в опытной группе представляли визуально с помощью графиков типа «дождевого облака» [33], а для анализа использовали JASP V0.16.3 [34].

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты этого исследования разделены на две части: наблюдения за поведением и гистологическое исследование. При наблюдении за поведением индуцировали боль с помощью формалина и выполняли количественные измерения частоты и длительности вылизывания и вздрагивания (вместе с полученными оценками боли), которые сравнивали между КГ и ОГ. Крыс для гистологического исследования выбирали произвольно после наблюдений за поведением. Из-

менения в путях головного мозга оценивали по реактивности NADPH-d и *c-Fos*, от поясничного отдела спинного мозга до супраспинальных структур, которые участвуют в обработке болевой информации.

3.1. Наблюдения за поведением и количественная оценка

После инъекции формалина в исследовании наблюдались четкие двухфазные поведенческие проявления боли. Первая фаза (фаза I) известна как острая фаза и включает первые пять минут после инъекции. Вторая фаза (фаза II) начинается вскоре после фазы I и длится дольше, через 10–35 минут. Эти две фазы разделены интерфазой (время между 5 и 10 минутами). Боль уменьшается во время фазы восстановления, которая продолжается примерно с 35 до 60 минуты (рис. 1).

Оценки поведения в КГ и группе, в которой предварительно вводили Нейробион (ОГ) на протяжении четырех периодов показаны на рис. 1. 2-сторонний дисперсионный анализ показал значимое и крупное различие между КГ и ОГ ($F(1, 32) = 33,22, p < 0,001$; величина эффекта ($\omega^2 = 0,19$), значимое и крупное различие между периодами времени ($F(3, 32) = 26,58, p < 0,001$; величина эффекта ($\omega^2 = 0,46$), и значимое и средней величины взаимодействие ($F(3, 32) = 4,72, p = 0,006$; величина эффекта ($\omega^2 = 0,07$). Простой анализ основных эффектов показал значимые различия между ОГ и КГ для фазы 1 ($p = 0,025$), интерфазы ($p < 0,001$) и фазы 2 ($p < 0,001$); но без значимых различий в восстановлении ($p = 0,930$). Апостериорные множественные групповые сравнения подтвердили высоко значимые различия между КГ и ОГ только для интерфазы и фазы 2 (рис. 2а; $p < 0,001$ и $p = 0,005$ соответственно).

Наблюдалось снижение соответствующих компонентов поведенческой реакции на всех фазах как для времени вылизывания, так и для частоты вылизывания; они достигли значимости во время интерфазы (*время вылизывания*: $p = 0,046$ Т-критерий Стьюдента, d Коэна = 0,85) и второй фазы (*время вылизывания*: $p = 0,014$ Т-критерий Стьюдента, d Коэна = $1,72 \pm 0,76$; *частота вылизывания*: $p = 0,04$ Т-критерий Стьюдента, d Коэна = $1,36 \pm 0,7$) для ОГ в сравнении с КГ (рис. 2b и c). На рис. 2 d и e показаны графики времени и частоты вздрагивания, четко показывающие значимое снижение в ОГ как во время интерфазы (*время вздрагивания*: $p = 0,003$ Т-критерий Уэлча, d Коэна = $2,94 \pm 1,03$; *частота вздрагивания*: $p = 0,004$ Т-критерий Уэлча; d Коэна = $2,57 \pm 0,94$) и второй фазы (*время вздрагивания*: $p = 4,3 \times 10^{-4}$ Т-критерий Стьюдента, d Коэна = $2,97 \pm 1,03$; *частота вздрагивания*: $p = 0,026$ Т-критерий Уэлча, d Коэна = $1,57 \pm 0,73$).

Таким образом, Нейробион приводил к значительному снижению боли на второй фазе и в интер-

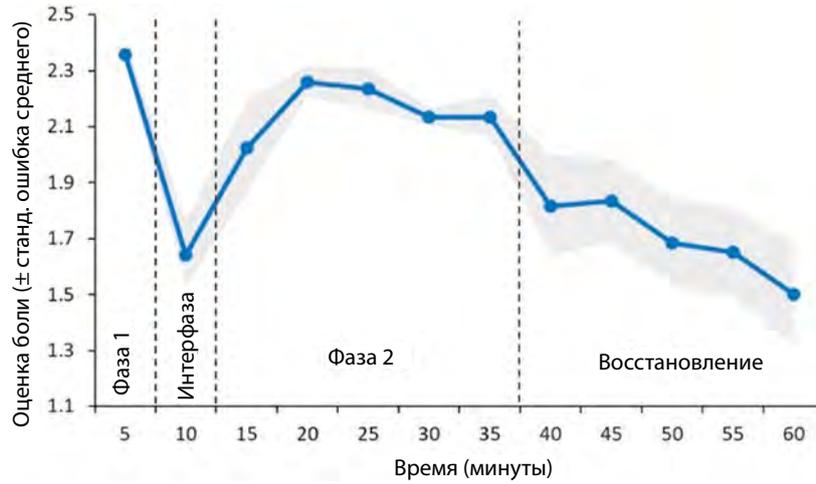


Рис. 1. Разные фазы болевой реакции во время исследования с формалином. Первая фаза, интерфаза, вторая фаза и время восстановления в оценке боли в контрольной группе (n = 6). Серая полоса на рисунке обозначает ± стандартная ошибка среднего для оценок боли.

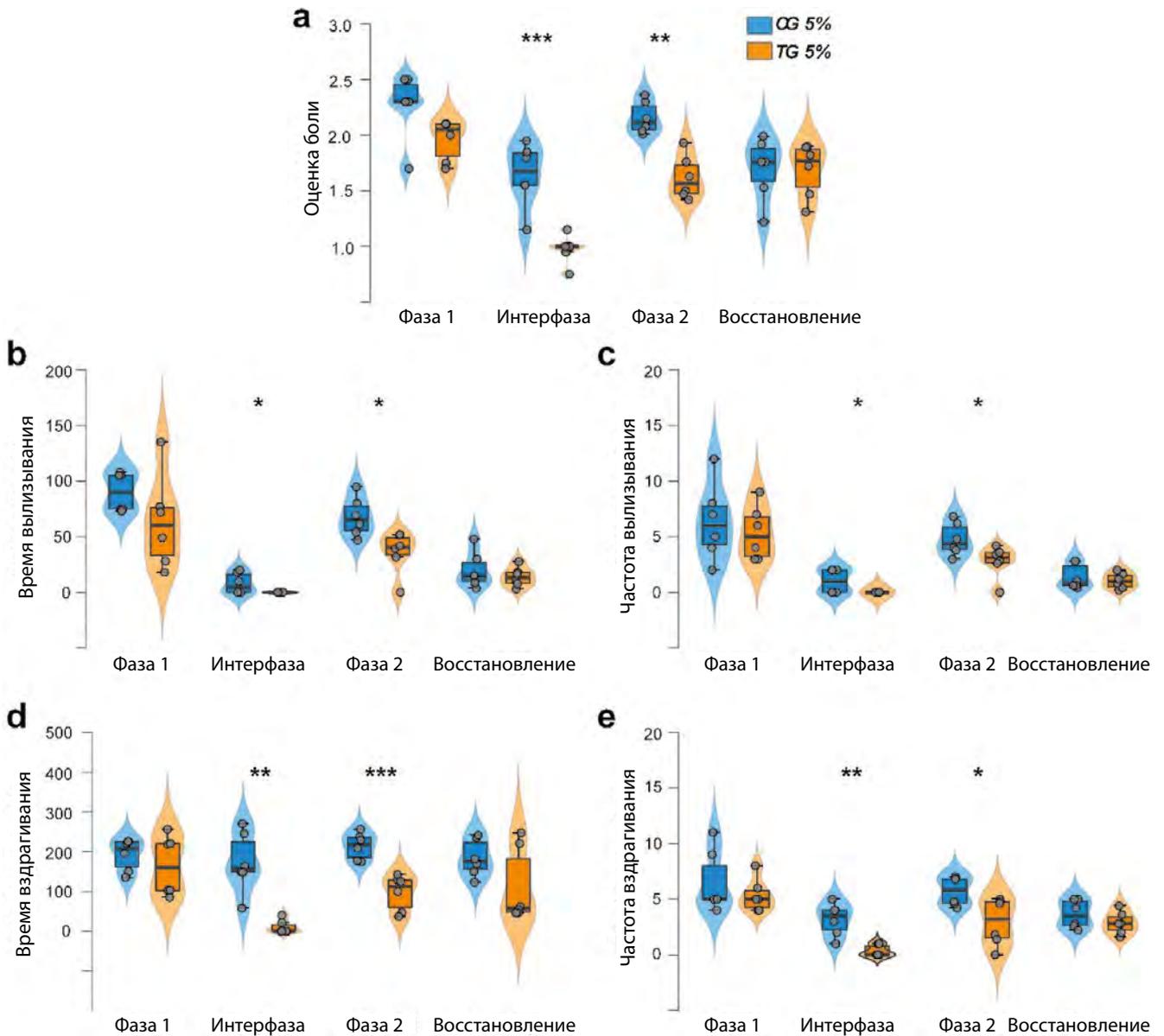


Рис. 2. График распределения при сравнении оценок поведения, характерного для боли, между группой, получавшей Нейробион (ОГ) и контрольной группой (КГ) в исследовании с формалином. Значимое снижение наиболее четко видно в составной оценке боли (а) и поведенческих реакций (b — d) в интерфазу и фазу 2 (n = 6, *P < 0,05, **P < 0,01 и ***P < 0,001).

фазе, но не в первой фазе и в период восстановления, что указывает на максимальный эффект Нейробиона во время хронической фазы болевой реакции.

3.2. Гистохимический анализ

Для гистохимического и иммуногистохимического исследования мы использовали не менее 20 срезов спинного мозга (основная область интереса L4 и L5 поясничной области) и получали пять срезов из каждой области интереса в супраспинальной области каждой крысы.

Для оценки NADPH-d-положительных нейронов в этом исследовании мы изучили область дорсального рога, содержащую пластины от I до IV, а также вокруг центрального канала, включая пластину X. Пластины I–II как поверхностные пластины дорсального рога и пластины III–IV как глубокие пластины исследовали отдельно.

3.2.1. КОЛИЧЕСТВО NADPH-D-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ В СПИННОМ МОЗГЕ

В поверхностных пластинках дорсального рога мелкие аксоны имели веретенообразную форму и отростки, проецирующиеся на короткое расстояние вокруг нейронов. В глубоких пластинках дорсального рога наблюдались более крупные нейроны с мультиполярными телами, и их отростки разветвлялись во всех направлениях. Выросты некоторых из этих нейронов также достигают поверхностных пластин. После инъекций формалина исследовали количество NADPH-d-положительных нейронов в поверхностных и глубоких пластинках дорсального рога в КГ и сравнивали с ОГ со стороны инъекции и противоположной стороны. После инъекции формалина количество NADPH-d-положительных нейронов в пластинках дорсального рога спинного мозга в ОГ, особенно в поверхностных пластинках (I–II), было значительно ниже, чем в КГ, с обеих сторон.

В поверхностных пластинках (I и II) мы наблюдали снижение на 25 % (CO = 0,4) количества NADPH-d-положительных нейронов со стороны инъекции (пластины I–II IPSI, $p < 0,001$, Т-критерий Стьюдента; величина эффекта $1,05 \pm 0,3$). Среднее число нейронов в месте инъекции было $7,1 \pm 0,3$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего) в КГ и $5,2 \pm 0,3$ в ОГ. С противоположной от инъекции стороны (CONTRA I + II) мы наблюдали снижение на 15 % (CO = 0,6) количества нейронов ($p < 0,001$, U-критерий Манна-Уитни; величина эффекта $0,30 \pm 0,7$). Среднее число нейронов на противоположной стороне было $7,5 \pm 0,3$ в КГ и $5,1 \pm 0,4$ в ОГ.

В глубоких пластинках (III и IV) мы наблюдали снижение на 34 % (CO = 0,4) количества нейронов со стороны инъекции (пластины III + IV IPSI, $p < 0,013$, U-критерий

Манна-Уитни; величина эффекта $0,37 \pm 0,1$). Среднее число нейронов на стороне инъекции было $2,7 \pm 0,1$ в КГ и $2,0 \pm 0,2$ в ОГ. Однако не было обнаружено значимых различий в количестве нейронов с противоположной стороны (CONTRA III + IV, $p = 0,38$, U-критерий Манна-Уитни). Среднее число нейронов на противоположной стороне было $1,8 \pm 0,2$ в КГ и $2,2 \pm 0,3$ в ОГ.

3.2.2. КОЛИЧЕСТВО NADPH-D-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ В ПЛАСТИНЕ X

NADPH-d-положительные нейроны в пластине X имеют более крупные тела и ряд морфологий. Обнаружено, что некоторые нейронные отростки достигают дорсального рога

Вокруг центрального канала (пластина X) число NADPH-d-положительных нейронов в верхней четверти области инъекции (с синапсами на той же стороне, что дорсальный рог) показано значительное ($p = 0,016$, критерий Манна-Уитни) снижение числа NADPH-d-положительных нейронов в ОГ по сравнению с КГ. В КГ среднее число NADPH-d-положительных нейронов составило $3,8 \pm 0,2$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего). В противоположность этому, в ОГ показано меньшее среднее число NADPH-d-положительных нейронов, со значением $2,9 \pm 0,2$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего).

3.2.3. КОЛИЧЕСТВО NADPH-D-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ В СУПРАСПИНАЛЬНЫХ ОБЛАСТЯХ

Гистохимический анализ в этом исследовании был сосредоточен на таких областях, как околоспинальное серое вещество, парабрахиальное ядро и латеродорсальное тегментальное ядро (ЛДТЯ). Однако учитывая высокую плотность нейронов в этих областях и множественные слои, точный подсчет с помощью камеры-люциды было сложно реализовать, и визуальное наблюдение не выявило изменений со стороны инъекции по сравнению с противоположной стороной, а также в ОГ в сравнении с КГ

3.3. Иммуногистохимическая реакция на белок c-Fos

Также исследовалась иммуногистохимическая реакция на белок c-Fos в поясничной области дорсального спинного мозга и супраспинальных центров в ответ на воспалительную боль, вызванную формалином. Результаты показали, что c-Fos-положительные нейроны в дорсальном спинном мозге в ОГ и КГ наблюдались только со стороны инъекции. В поверхностных пластинках (I–II) было обнаружено высокосignificantное снижение числа c-Fos-положительных нейронов в ОГ по сравнению с КГ ($p = 5,03 \times 10^{-7}$, Т-критерий Стьюдента; величина эффекта $0,78 \pm 0,16$).

В частности, среднее количество *c-Fos* — положительных нейронов в пластинках (I–II) в ОГ составило $35,3 \pm 1,0$, тогда как среднее количество в ОГ было $43,8 \pm 1,0$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего).

4. ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании изучалось влияние длительного применения препарата Нейробион на воспалительную боль при помощи поведенческих и морфологических методов. Это первое исследование по изучению витаминов группы В, в котором применяется NADPH-d и *c-Fos* для оценки роли NO в болевом пути дорсального рога спинного мозга и супраспинальных центров.

Было показано, что предварительное введение Нейробиона приводило к четкому и значимому снижению поведенческих реакций на боль в хронической фазе. Результат согласуется с исследованиями, в которых сообщается, что длительное предварительное применение витаминов В-комплекса может снизить поведенческие проявления боли, такие как время вылизывания [35] и оценки вздрагивания [36] в ответ на боль, вызванную инъекцией формалина.

Обезболивающие эффекты В-комплекса могут быть опосредованы различными механизмами. Один возможный механизм — модуляция систем нейромедиаторов, участвующих в обработке болевой информации. Витамины В, такие как В₆ и В₁₂, играют важные роли в синтезе и метаболизме нейромедиаторов, включая серотонин, норадреналин и гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Эти нейромедиаторы участвуют в модуляции боли, и изменения в уровне их активности могут повлиять на восприятие боли. Следовательно, добавка В-комплекса может восстановить или улучшить функционирование этих систем нейромедиаторов, приведя к уменьшению болевых реакций.

Кроме того, сообщается, что витамины В-комплекса обладают противовоспалительными свойствами. Воспаление играет решающую роль в развитии и поддержании боли и снижение воспалительной реакции может облегчить симптомы боли. Показано, что витамины В, такие как витамин В₃ (ниацинамид), оказывают противовоспалительное действие за счет подавления выработки про-воспалительных цитокинов и модуляции активности иммунных клеток [37]. Следовательно, представляется правдоподобным, что противовоспалительное действие витаминов В-комплекса способствует его обезболивающим свойствам при боли, индуцированной формалином.

Кроме поведенческих реакций, важно учитывать нейронные корреляты наблюдаемого обезболивающего эффекта. Предыдущие исследования показали, что боль, вызванная формалином, связана с актива-

цией определенных нейронов, которые, как полагают, играют роль в передаче и модуляции боли.

Наши результаты показали, что инъекция формалина в правую лапу крыс может увеличить количество NADPH-d-положительных нейронов с обеих сторон дорсального рога на уровне поясничного отдела спинного мозга, а также в X пластине. Это наблюдение согласуется с предыдущими исследованиями, подчеркивая участие NADPH-d-положительных нейронов в обработке боли [38, 39]. Кроме того, подробно описана регулирующая функция витаминов В в синтезе нейроактивных веществ; они играют решающую роль в регуляции различных нейроактивных веществ, включая оксид азота (NO) [40]. Интересно, что после инъекции формалина в группу, получавшей Нейробион, количество NADPH-d-положительных нейронов с обеих сторон поверхностных пластин в дорсальных рогах значительно уменьшилось по сравнению с контрольной группой. Эту же картину наблюдали в области вокруг центрального канала. Эти данные дают основания полагать, что Нейробион, содержащий необходимые витамины В, может модулировать синтез или высвобождение нейроактивных веществ, участвующих в обработке болевых импульсов, таких как NO.

Исследования показали, что нейроны, содержащие NOS в этих пластинках, фактически являются спиноталамическими проекциями, участвующими в обработке боли спинным мозгом, и описана двусторонняя активация этих нейронов в спинном мозге после воспаления, вызванного инъекцией формалина [41] или каррагена [42] в лапу крыс.

Учитывая снижение поведенческих проявлений боли вместе со снижением количества NADPH-d-положительных нейронов в поверхностных пластинках дорсального рога и пластине X, обоснованно полагать, что снижение боли связано с изменениями в передаче нервных импульсов, опосредованной NO. Эту точку зрения поддерживает то, что после инъекции формалина в заднюю конечность крыс число нейронов, экспрессирующих nNOS (нейронную синтазу оксида азота), в поясничном отделе спинного мозга повышается [42], а также то, что блокирование NOS под действием метилового эфира L-NG-нитроаргина (L-NAME) снижает эффект витаминов В; это дает основания полагать, что обезболивающее действие витаминов В в некоторой степени обусловлено высвобождением NO [36].

Также показано, что стимуляция первичных чувствительных нейронов различными болевыми раздражителями быстро вызывает экспрессию белка *c-Fos* в ядрах постсинаптических нейронов в поверхностных слоях дорсального рога спинного мозга с одной стороны, что используется в качестве кос-

венного маркера нейронной активности при определении путей боли.

В некоторых исследованиях изучалась зависимость между Fos-/ NADPH-d-положительными нейронами и поведенческими проявлениями боли в условиях боли, индуцированной формалином. Исследователи наблюдали положительную корреляцию между количеством Fos-/ NADPH-d-положительных нейронов и поведенческими проявлениями боли, такими как вылизывание или вздрагивание, что дает основания предполагать потенциальное участие этих нейронов в передаче или модулировании боли [43, 44].

Сообщалось, что характер распределения и активации Fos-/ NADPH-d-положительных нейронов во время острой и хронической фаз боли различается [21]. Во время острой фазы Fos-/ NADPH-d-положительные нейроны наблюдались преимущественно в зонах, связанных с передачей болевых импульсов, что указывает на их участие в немедленной реакции на боль. В противоположность этому, во время хронической фазы Fos-/ NADPH-d-положительные нейроны были распространены шире, включая области, связанные с модуляцией боли, что указывает на их потенциальную роль в долговременной обработке и модуляции боли. Эти данные подчеркивают важность исследования взаимоотношений между Fos-/ NADPH-d-положительными нейронами, поведенческими проявлениями боли и болевыми путями в контексте боли, индуцированной формалином. Характер активации и распределения этих нейронов дают ценную информацию о нейронных механизмах, лежащих в основе восприятия и модуляции боли.

Характер экспрессии *c-Fos* при висцеральной стимуляции также отличается от наблюдаемого при соматической стимуляции, что проявляется двусторонне [45]. Экспрессию *c-Fos* после стимуляции нейронов болевых рецепторов в спинном мозге можно остановить обезболивающими или болеутоляющими средствами, такими как морфин, индометацин [46] и кетопрофен [47] перед инъекцией каррагенана. Каждая из этих демонстраций подтверждает взаимосвязь между экспрессией *c-Fos* и болью. В настоящем исследовании также наблюдали значительное снижение количества *c-Fos*-положительных нейронов в задних пластинках спинного мозга в группе, получавшей Нейробион (ОГ), по сравнению с КГ. Однако исследования показали, что *c-Fos* по-прежнему экспрессируется после анестезии, которая уменьшает боль или болевые реакции. Сообщалось, что после облегчения боли экспрессия *c-Fos* все еще высокая, что указывает на сохранение чувствительности клеток, экспрессирующих *c-Fos*, и существуют теории, что экспрессия *c-Fos* отражает центральную чувствительность.

Судя по результатам предыдущих работ в совокупности с данными настоящего исследования, наблюдаемое снижение экспрессии *c-Fos* в дорсальных частях спинного мозга после предварительного введения Нейробиона, в сочетании с его усиленной экспрессией, совпадающей с показателями боли, говорит о потенциальном участии *c-Fos* в индукции боли, что согласуется с опубликованными данными. Кроме того, эти результаты дают основания полагать, что Нейробион может оказывать обезболивающее действие по механизмам, сходным с механизмами действия NO-блокирующих обезболивающих препаратов при гипералгезии или боли. За счет снижения количества активных нейронов, использующих NO в качестве нейромедиатора, Нейробион потенциально может способствовать уменьшению боли. Эти данные говорят о потенциале Нейробиона в качестве дополнительного средства к обезболивающим препаратам для более эффективного облегчения боли, либо в качестве самостоятельного препарата для облегчения боли.

Некоторые исследования также дают основания полагать, что обезболивающее действие некоторых болеутоляющих препаратов обусловлено активацией нисходящих тормозных путей. Недавнее исследование [48] показало, что высокие концентрации NO в дорсолатеральном околоспинальном сером веществе (длОВСВ) могут регулировать процесс восприятия боли посредством нисходящих синаптических взаимодействий. Участие NO как в дорсальном гиппокампе (дГ), так и в веществе длОВСВ наблюдалось при морфиновом обезболивании во время исследования с формалином на крысах. Инъекция L-аргинина снижала ответ на морфин на обеих стадиях, тогда как введение L-NAME, ингибитора nNOS, не оказывало действия. Однако при инъекции L-NAME в длОВСВ перед L-аргинином в дГ ответ на морфин восстанавливался на ранних стадиях, указывая, что на модуляцию NO в пути боли от дГ до длОВСВ. В другом исследовании, в котором использовался формалин и затем оценивался эффект инъекции энкефалина в желудочек мозга, показано снижение оценки боли, а экспрессия *c-Fos* в пластинках, связанных с обработкой боли в спинном мозге, подавлялась [21]. Этот эксперимент дает веское доказательство теории, что супраспинальные опиоиды уменьшают боль за счет активации нисходящего тормозящего контроля. В частности, активация нейронов ОВСВ стимулирует нейроны в ядрах шва, которые образуют синапсы с чувствительными нейронами в спинном мозге и тормозят их. Это исследование дает основания полагать, что нисходящий тормозной механизм (который подавляет возбуждение нейронов в ответ на боль), действующий на уровне спинного мозга, необходим для реализа-

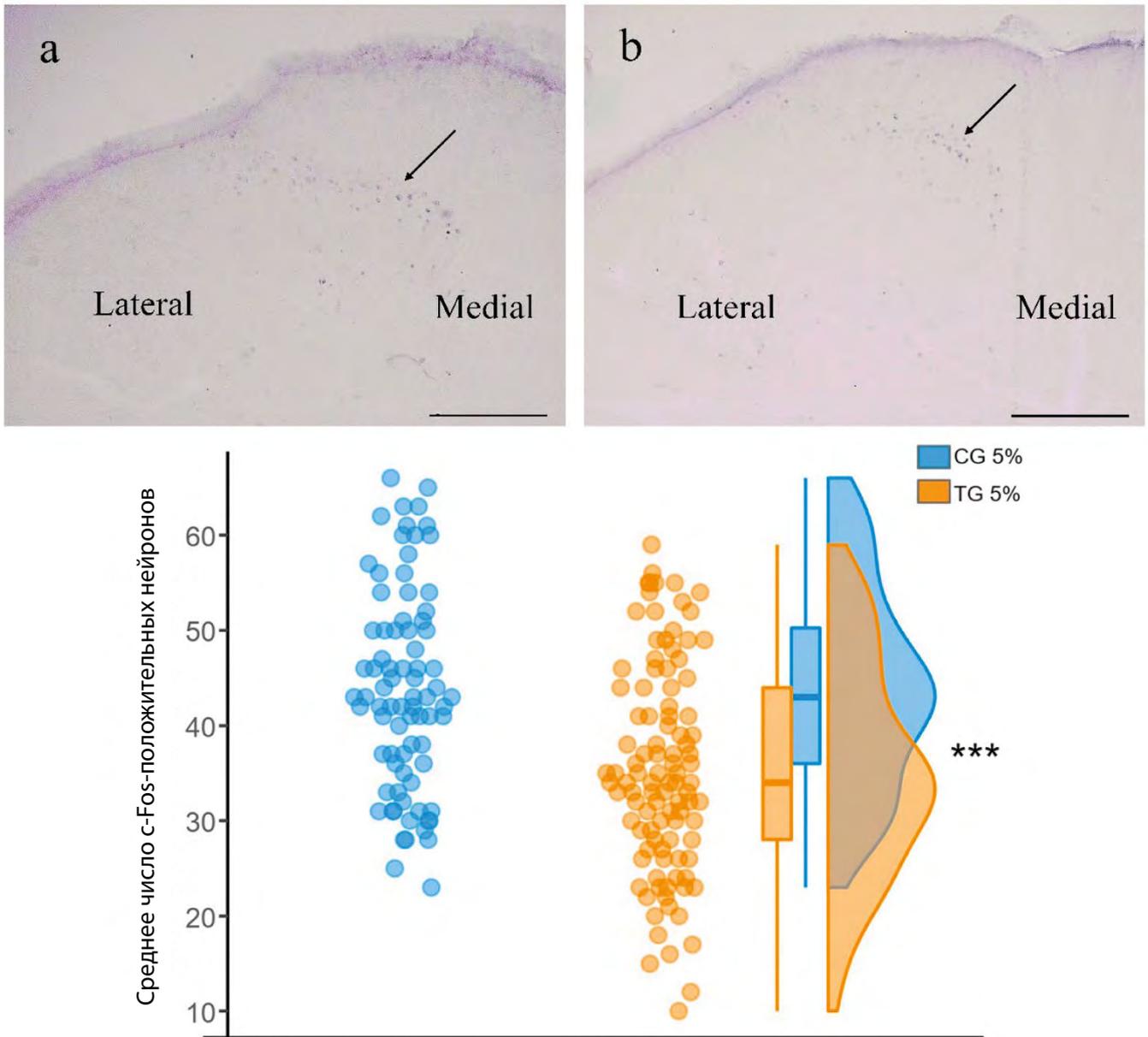


Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция белка с-Fos в поверхностных пластинках (I–II) в контрольной группе (КГ) и группе, получавшей Нейробион (ОГ). Микрофотографии срезов дорсальных областей спинного мозга со стороны инъекции в КГ и ОГ (b) и среднее различие в числе нейронов показаны на схеме (c). Черные стрелки показывают с-Fos-положительные нейроны (**P < 0,001).

ции поведения, уменьшающего боль, в исследовании с формалином. Двухстороннее повреждение задней поверхности грудного отдела спинного мозга препятствовало облегчению боли и снижало экспрессию с-Fos при инъекции энкефалина в желудочек мозга.

Хотя не был показан эффект от боли и ее уменьшения под действием Нейробиона в супраспинальной области с помощью гистохимических и иммуногистохимических реакций, так как вылизывание является супраспинальной реакцией, можно заключить, что Нейробион может играть роль в обезболивающем эффекте частично за счет влияния на эти области. С другой стороны, NADPH-d-положительные нейроны существуют не только в областях мозга, связанных

с болевыми путями, таких как гипоталамус, серое вещество вокруг центрального водопровода, ретикулярное ядро, большое ядро шва и голубое пятно [49], но также и в других областях, которые не участвуют в обработке боли, таких как покрывшечные ядра, верхний и нижний холмики, педункулопонтинное ядро, гиппокамповая извилина, супраоптическое ядро и полосатое тело. Это указывает на четкую роль NO в передаче и обработке другой информации в дополнение к болевой в разных областях головного мозга. Таким образом, в связи с разными ролями супраспинальных областей наблюдение и измерение эффекта Нейробиона в виде уменьшения боли не представляется возможным без изучения других факторов [50].

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования дают основания полагать, что предварительное введение витаминов В-комплекса способно уменьшить боль на хронической фазе. Снижение экспрессии *c-Fos* и NADPH-d в дорсальных нейронах спинного мозга в группе, получавшей витамины, дает основания полагать, что антиноцицептивный эффект Нейробиона может быть обусловлен подавлением ноцицептивной передачи на уровне спинного мозга, особенно в аффе-

рентной области поясничного отдела дорсального рога спинного мозга. Обезболивающий эффект Нейробиона может быть, хотя бы частично, результатом снижения числа активных нейронов после индукции боли, в месте входа афферентных волокон в спинной мозг. Эти активные нейроны используют NO в качестве как минимум одного нейромедиатора для передачи болевых импульсов, и снижение их активности коррелирует со снижением поведенческих проявлений боли.

Комментарий главного редактора

В марте 2023 г. в журнале *Nutritional Neuroscience* был опубликован обзор «Mechanisms of Action of Vitamin B₁ (Thiamine), B₆ (Pyridoxine), and B₁₂ (Cobalamin) in Pain: A Narrative Review», в котором приведены все известные механизмы действия нейротропных витаминов В в качестве модуляторов воспаления и боли. Особое внимание авторы обзора уделили механизмам антиноцицептивной активности витаминов группы В и синергическому взаимодействию с известными обезболивающими средствами

при болевых синдромах различной этиологии.

На основании приведенных данных можно сделать вывод, что комбинированное введение комплекса витаминов В играет очень важную роль в активации нисходящих систем модуляции боли за счет повышения центральной доступности этих систем нейромедиаторов, а также модуляции состояний гипервозбудимости в ЦНС. Это позволяет рекомендовать сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в качестве адъювантной терапии в составе обезболивающих фармакотерапевтических схем у пациентов с болевым синдромом.

В российской клинической практике применяется препарат Нейробион®, в состав которого входит комплекс витаминов группы В в высоких терапевтических дозах. Нейробион® выпускается в двух лекарственных формах — таблетки, покрытые оболочкой, для применения *per os*, и ампулы с раствором для внутримышечного введения. Таблетированная форма содержит 100 мг тиамина дисульфида (В₁), 200 мг пиридоксина (В₆) и 0,2 мг цианокобаламина (В₁₂), раствор для инъекций — 100 мг В₁, 100 мг В₆ и 1 мг В₁₂.

Многочисленные данные молекулярно-биологических и клинических исследований позволяют рекомендовать высокодозные комплексы витаминов группы В, в частности препарат Нейробион®, для более широкого клинического применения у пациентов с болевым синдромом различного генеза, особенно у пациентов с неспецифической (смешанной) болью в спине.

* A. M. Paez-Hurtado, C. A. Calderon-Ospina, M. O Nava-Mesa. Mechanisms of Action of Vitamin B1 (Thiamine), B6 (Pyridoxine), and B12 (Cobalamin) in Pain: A Narrative Review. *Nutritional Neuroscience*. Vol. 26, Issue 3, p. 235–253.

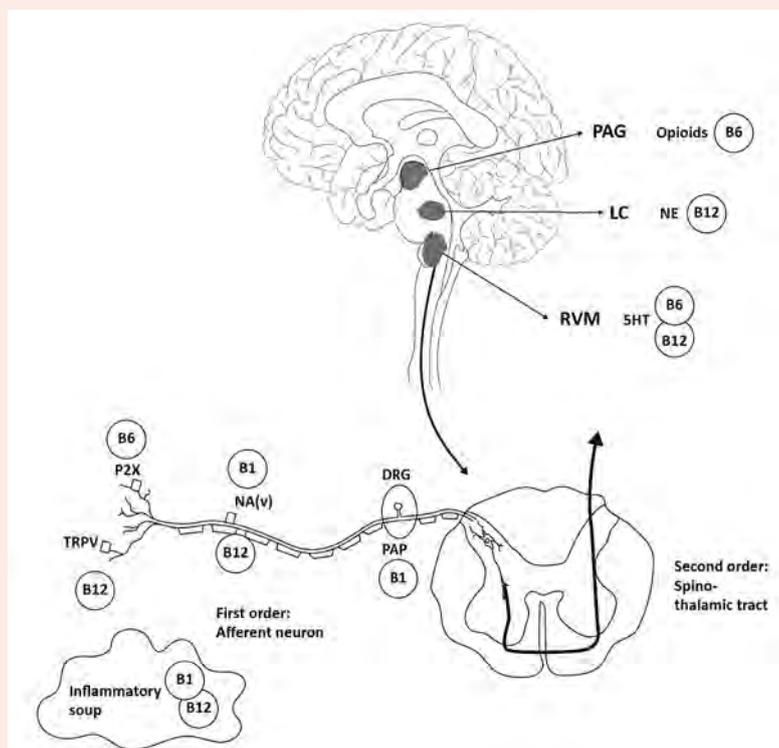


Рисунок. *Краткое представление основных антиноцицептивных механизмов витаминов В в нервной системе. На иллюстрации показан нейрон первого порядка (ноцицептивный первичный афферентный), передача к нейрону второго порядка (расположенному в заднем роге спинного мозга) и нисходящая система модуляции боли от ядер ствола мозга (PAG, LC и RVM) к спинному мозгу. Антиноцицептивные эффекты витаминов В представлены на каждом уровне этого пути, где они могут ослаблять механизмы передачи ноцицептивной информации, одновременно повышая активность нисходящей системы модуляции боли посредством нескольких систем нейромедиаторов. Сокращения: потенциал-зависимые натриевые каналы (NAv); голубоватое пятно (LC); ганглий дорсального корешка (DRG); простатическая кислая фосфатаза (PAP); норадреналин (NE); ростровентральный отдел ствола головного мозга (RVM); околоспинальное серое вещество (PAG); катионный канал, действующий по механизму транзитного рецепторного потенциала V1 (TRPV1), АТФ-зависимый пуриnergический рецептор P2X-типа (P2X); серотонин (5HT).



Литература

1. Gominak, S.C., 2016. Vitamin D deficiency changes the intestinal microbiome reducing B vitamin production in the gut. The resulting lack of pantothenic acid adversely affects the immune system, producing a 'pro-inflammatory' state associated with atherosclerosis and autoimmunity. *Med. Hypotheses* vol. 94.
2. REDMOND, A., 1957. Efficacy of vitamin B12 in the alleviation of the lightning pains of tabes dorsalis. *Br. J. Vener. Dis.* vol. 33 (2).
3. Steinberg, M.D., 2007. The use of vitamin B12 in Morton's neuralgia. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* vol. 97 (4).
4. Menezes, R.R., et al., 2017. Thiamine and riboflavin inhibit production of cytokines and increase the anti-inflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete Freund's adjuvant. *Pharmacol. Rep.* vol. 69 (5).
5. Hurt, J.K., et al., 2012. Prostatic acid phosphatase is required for the antinociceptive effects of thiamine and benfotiamine. *PLoS One* vol. 7 (10).
6. Song, X.S., Huang, Z.J., Song, X.J., 2009. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology* vol. 110 (2).
7. Thériault, O., Poulin, H., Thomas, G.R., Friesen, A.D., Al-Shaqha, W.A., Chahine, M., 2014. Pyridoxal-5'-phosphate (MC-1), a vitamin B6 derivative, inhibits expressed P2X receptors. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* vol. 92 (3).
8. Erfanparast, A., Tamaddonfard, E., Nemati, S., 2017. Effects of intra-hippocampal microinjection of vitamin B12 on the orofacial pain and memory impairments induced by scopolamine and orofacial pain in rats. *Physiol. Behav.* vol. 170.
9. Hosseinzadeh, H., Moallem, S.A., Moshiri, M., Sarnavazi, M.S., Etemad, L., 2012. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (Vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice. *Arzneim. – Forsch. /Drug Res.* vol. 62 (7).
10. Bannon, A.W., Malmberg, A.B., 2007. Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Curr. Protoc. Neurosci.* Chapter 8.
11. Dzoyem, J.P., McGaw, L.J., Kuete, V., Bakowsky, U., 2017. Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of african medicinal spices and vegetables. *Med. Spices Veg. Afr. Ther. Potential Metab., Inflamm. Infect. Syst. Dis.*
12. Murray, C.W., Porreca, F., Cowan, A., 1988. Methodological refinements to the mouse paw formalin test. An animal model of tonic pain. *J. Pharmacol. Methods* vol. 20 (2).
13. Berge, O.G., 2011. Predictive validity of behavioural animal models for chronic pain. *Br. J. Pharmacol.* vol. 164 (4).
14. Hunskaar, S., Fasmer, O.B., Hole, K., 1985. Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics. *J. Neurosci. Methods* vol. 14 (1).
15. Liu, X., Wang, N., Wang, J., Luo, F., 2019. Formalin-induced and neuropathic pain altered time estimation in a temporal bisection task in rats. *Sci. Rep.* vol. 9 (1).
16. Abramson, S.B., 2008. Nitric oxide in inflammation and pain associated with osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.* vol. 10 (SUPPL. 2).
17. Janicki, P.K., Jeske-Janicka, M., 1998. Relevance of nitric oxide in pain mechanisms and pain management. *Curr. Rev. Pain.* vol. 2 (4).
18. Schmidtko, A., 2015. Nitric oxide-mediated pain processing in the spinal cord. *Handb. Exp. Pharm.* vol. 227.
19. Li, S., et al., 2019. Dependence of c-fos expression on amplitude of high-frequency spinal cord stimulation in a rodent model. *Neuromodulation* vol. 22 (2).
20. Chen, Y.K., Lei, J., Jin, L., Tan, Y.X., You, H.J., 2013. Dynamic variations of c-Fos expression in the spinal cord exposed to intramuscular hypertonic saline-induced muscle nociception. *Eur. J. Pain. (U. Kingd.)* vol. 17 (3).
21. Hossaini, M., Duraku, L.S., Kohli, S.K., Jongen, J.L.M., Holstege, J.C., 2014. Spinal distribution of c-Fos activated neurons expressing enkephalin in acute and chronic pain models. *Brain Res.* vol. 1543.
22. Baulmann, J., Spitznagel, H., Herdegen, T., Unger, T., Culman, J., 1999. Tachykinin receptor inhibition and c-Fos expression in the rat brain following formalin-induced pain. *Neuroscience* vol. 95 (3).
23. Hwang, H.J., et al., 2008. Antinociceptive effect of amygdalin isolated from *Prunus armeniaca* on formalin-induced pain in rats. *Biol. Pharm. Bull.* vol. 31 (8).
24. Luongo, L., et al., 2013. Palmitoylethanolamide reduces formalin-induced neuropathic-like behaviour through spinal glial/microglial phenotypical changes in mice. *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets* vol. 12 (1).
25. Ionov, I.D., Pushinskaya, I.I., Gorev, N.P., Frenkel, D.D., 2019. Antidepressants upregulate c-Fos expression in the lateral entorhinal cortex and hippocampal dorsal subiculum: Study in rats. *Brain Res. Bull.* vol. 153.
26. Grégoire, S., Etienne, M., Gaulmin, M., Caussade, F., Neuzeret, D., Ardid, D., 2012. New method to discriminate sedative and analgesic effects of drugs in the automated formalin test in rats. *Neurosci. Res.* vol. 72 (2).
27. Cairns, B.E., Gambarota, G., Dunning, P.S., Mulkern, R.V., Berde, C.B., 2003. Activation of peripheral excitatory amino acid receptors decreases the duration of local anesthesia. *Anesthesiology* vol. 98 (2).
28. Higashi, R., Krymchantowski, A.V., Cohen, J.C., Nunes, C.P., Boulanger, A., Geller, M., 2007. Evaluation of the safety and efficacy of an injectable B-vitamin combination in acute neuralgias. *Rev. Bras. Med.* vol. 64 (3).
29. Dimpfel, W., Spüler, M., Bonke, D., 1990. Influence of repeated vitamin B administration on the frequency pattern analysed from rat brain electrical activity (tele-stereo-EEG). *Klin. Wochenschr.* vol. 68 (2).
30. Calderon-Ospina, C.A., Nava-Mesa, M.O., Paez-Hurtado, A.M., 2020. Update on safety profiles of vitamins B1, B6, and B12: A narrative review. *Ther. Clin. Risk Manag.* vol. 16.
31. Chiu, C.K., Low, T.H., Tey, Y.S., Singh, V.A., Shong, H.K., 2011. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Singap. Med. J.* vol. 52 (12).
32. Abbott, F.V., Franklin, K.B.J., Westbrook, R.F., 1995. The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. *Pain* vol. 60 (1).
33. Allen, M., Poggiali, D., Whitaker, K., Marshall, T.R., van Langen, J., Kievit, R.A., 2021. Raincloud plots: a multi-platform tool for robust data visualization. *Wellcome Open Res.* vol. 4.
34. Team J. JASP, "Computer software. (Version 0.16.3)." 2022.
35. Reyes-García, G., Castillo-Henkel, C., Medina-Santillan, R., Ter'an-Rosales, F., Granados-Soto, V., 2002. Mechanisms of analgesic action of B vitamins in formalin-induced inflammatory pain. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* vol. 45.
36. Reyes-García, G., Medina-Santillan, R., Flores-Murrieta, F.J., Caram-Salas, N.L., Granados-Soto, V., 2006. Analgesic effects of B vitamins: a review. *Curr. Top. Pharmacol.* vol. 10 (1).
37. Surjana, D., Halliday, G.M., Damian, D.L., 2010. Role of nicotinamide in DNA damage, mutagenesis, and DNA repair. *J. Nucleic Acids*, 2010.
38. Rodella, L., Rezzani, R., Agostini, C., Bianchi, R., 1998. Induction of NADPH-diaphorase activity in the rat periaqueductal gray matter after nociceptive visceral stimulation (no). *Brain Res.* vol. 793, 1–2.
39. Gonz'alez, S., Labombarda, F., Gonzalez Deniselle, M.C., Saravia, F.E., Roig, P., De Nicola, A.F., 2001. Glucocorticoid effects on Fos immunoreactivity and NADPH-diaphorase histochemical staining following spinal cord injury. *Brain Res.* vol. 912 (2).
40. Weinberg, J.B., Chen, Y., Jiang, N., Beasley, B.E., Salerno, J.C., Ghosh, D.K., 2009. Inhibition of nitric oxide synthase by cobalamins and cobinamides. *Free Radic. Biol. Med.* vol. 46 (12).
41. Tsuruoka, M., Arai, Y.C.P., Nomura, H., Matsutani, K., Willis, W.D., 2003. Unilateral hindpaw inflammation induces bilateral activation of the locus coeruleus and the nucleus subcoeruleus in the rat. *Brain Res. Bull.* vol. 61 (2).
42. Traub, R.J., Solodkin, A., Gebhart, G.F., 1994. NADPH-diaphorase histochemistry provides evidence for a bilateral, somatotopically inappropriate response to unilateral hindpaw inflammation in the rat. *Brain Res.* vol. 647 (1).
43. Polg'ar, E., Sardella, T.C.P., Tiong, S.Y.X., Locke, S., Watanabe, M., Todd, A.J., 2013. Functional differences between neurochemically defined populations of inhibitory interneurons in the rat spinal dorsal horn. *Pain* vol. 154 (12).
44. Cao, J.L., Zeng, Y.M., Zhang, L.C., Duan, S.M., 2000. Increased expression of formalin-induced Fos and NADPH-d positive neurons in the spinal cord of morphine-tolerant rats. *Acta Physiol. Sin.* vol. 52 (3).
45. Honor'e, P., Buritova, J., Besson, J.M., 1995. Carrageenin-evoked c-Fos expression in rat lumbar spinal cord: the effects of indomethacin. *Eur. J. Pharmacol.* vol. 272 (2–3).
46. Bullitt, E., 1990. Expression of C-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. *J. Comp. Neurol.* vol. 296 (4).
47. Roche, A.K., Cook, M., Wilcox, G.L., Kajander, K.C., 1996. A nitric oxide synthesis inhibitor (L-NAME) reduces licking behavior and Fos-labeling in the spinal cord of rats during formalin-induced inflammation. *Pain* vol. 66, 2–3.
48. Hashemi, M., Karami, M., Zarrindast, M., 2022. The regulatory role of nitric oxide in morphine-induced analgesia in the descending path of pain from the dorsal hippocampus to the dorsolateral periaqueductal gray. *Eur. J. Pain. (U. Kingd.)* vol. 26 (4).
49. Lee, J.H., Price, R.H., Williams, F.G., Mayer, B., Beitz, A.J., 1993. Nitric oxide synthase is found in some spinothalamic neurons and in neuronal processes that appose spinal neurons that express Fos induced by noxious stimulation. *Brain Res.* vol. 608 (2).
50. Bredt, D.S., Glatt, C.E., Hwang, P.M., Fotsuhi, M., Dawson, T.M., Snyder, S.H., 1991. Nitric oxide synthase protein and mRNA are discretely localized in neuronal populations of the mammalian CNS together with NADPH diaphorase. *Neuron* vol. 7 (4).

Новый взгляд на терапию боли в спине.

Мусликсин — миорелаксант плюс НПВП в одной таблетке

По материалам симпозиума в рамках Форума по неврологии с междисциплинарным подходом (19.04.2024, Сочи)

Спикеры:

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

Козлов Иван Генрихович — д-р мед. наук, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, вице-президент Российского научного общества иммунологов, г. Москва

В 2023 г. зарегистрирована комбинация для лечения мышечно-скелетной боли, связанной с воспалением и спазмом у взрослых [1]. Мусликсин® — новый и единственный в России комбинированный препарат, содержащий миорелаксант хлорзоксиазон в дозе 500 мг и нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) ибупрофен в дозе 400 мг [2].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОТИПА БОЛИ

Одним из реальных клинических инструментов в ведении пациентов с болью в спине является мультидоменный скрининговый подход, который учитывает особенности патофизиологического механизма развития болевого синдрома (фенотип боли), факторы, влияющие на ее восприятие, и позволяет персонализировать лечение для каждого пациента на основе биопсихосоциального подхода [3].

Для фенотипа боли с условным названием «мышечный спазм» характерны следующие диагностические признаки:

- мышечное напряжение
- уплотнение и/или укорочение мышцы
- сокращение объема движений
- повышение тонуса мышц
- болезненность мышцы при пальпации
- неправильный двигательный стереотип

Наличие у пациента с болью в спине клинических признаков фенотипа «мышечный спазм» неблагоприятно с точки зрения увеличения вероятности хронизации болевого синдрома (рис. 1).

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по лечению боли в спине, препаратами первой линии для этой категории пациентов являются НПВП и парацетамол. При неэффективности препаратов первой линии и наличия у пациента фенотипа боли «мышечный спазм» рекомендуется назначение миорелаксантов [6, 7]. Например, в США миорелаксанты занимают долю 18,5 % в общем количестве рецептов, выписываемых пациентам со скелетно-мышечной болью. Показаны также такие нелекарственные методы воздействия как мануальная терапия, кинезиотерапия, тейпирование, массаж. При этом, важно донести до пациен-

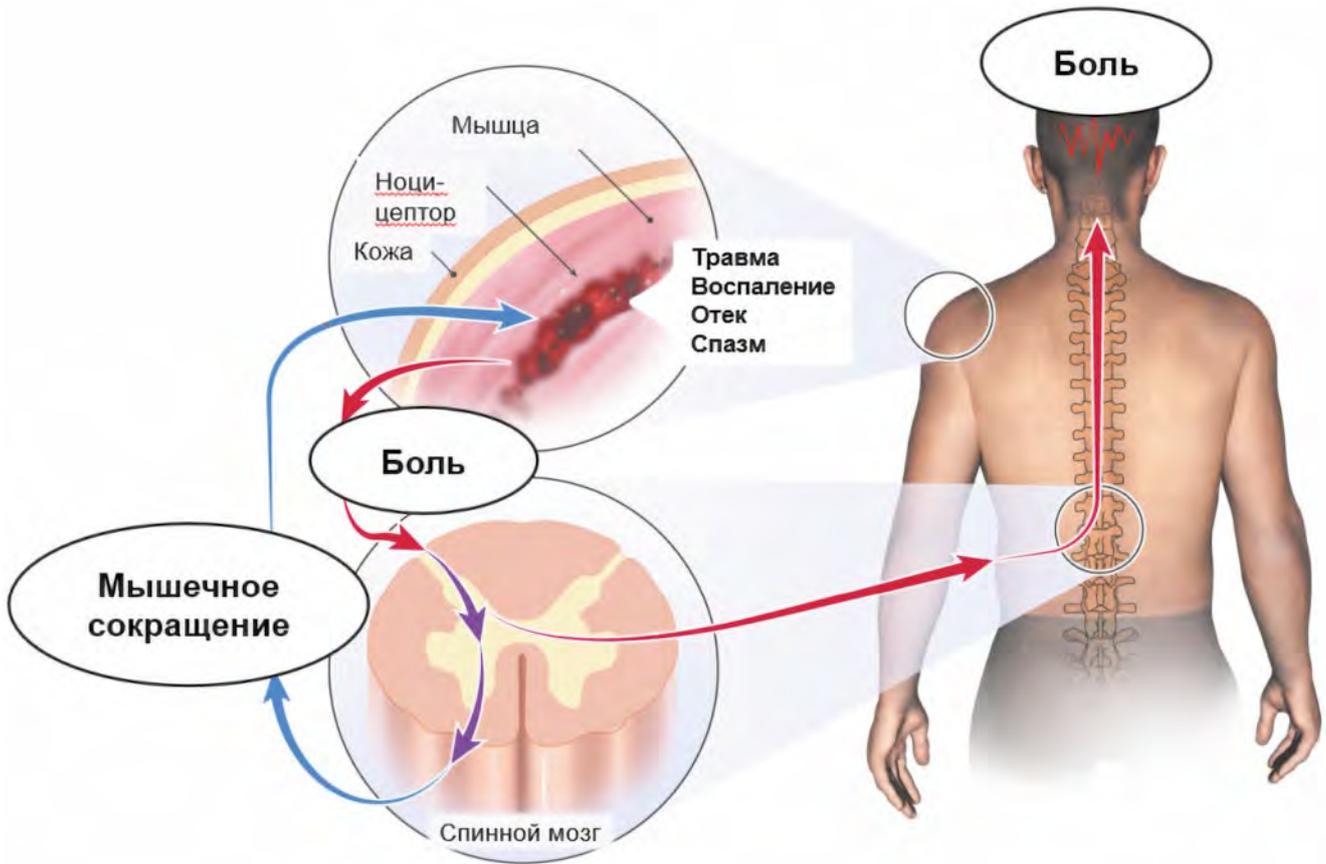


Рис. 1. Порочный круг «боль-спазм-боль» приводит к хронизации боли [4, 5].

та, что мышечный спазм возникает из-за слабости мышечно-скелетной системы в ответ на нарушение осанки, смещение центра тяжести, неправильные стереотипы движения. В связи с этим, расслабление мышц — лишь первый этап лечения. Для предотвращения рецидивов боли обязательными являются биомеханическое восстановление слабых звеньев организма, укрепление и тренировка мышц [3].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИОРЕЛАКСАНТОВ ПРИ БОЛИ В СПИНЕ

С точки зрения доказательной медицины, миорелаксанты эффективны при острой боли в спине по сравнению с плацебо. В систематическом обзоре тридцати рандомизированных клинических исследований (РКИ) Van Tulder M.W. и соавт. привели достоверные данные эффективности миорелаксантов при неспецифической боли в спине [9]. Однако, эти препараты повышали риск нежелательных явлений (относительный риск (ОР) 1,50 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,98), в частности, со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (ОР 2,04 (95 % ДИ 1,23–3,37)) [9].

При необходимости назначения лекарственного средства из этой группы, нужно ориентироваться на индивидуальные факторы для конкретного па-

циента — длительность и тяжесть симптомов, ответ на лекарства в прошлом, потенциальные побочные явления, желаемый эффект, сопутствующие заболевания и стоимость лечения, а также пожилой возраст [9].

Существуют критерии потенциально ненадлежащего применения лекарств для пожилых людей (критерии Бирса) — это собрание рекомендаций, составленных медицинскими организациями и касающихся препаратов, которые не очень хорошо переносятся пациентами старше 65 лет. В список Бирса входит несколько представителей группы миорелаксантов из-за холинергических нежелательных явлений, седации, риска падений и переломов [10].

Но анализ эффективности и безопасности различных методов лечения боли в спине продолжался. В 2022 г. Gianola S. и соавт. опубликовали в *British Journal of Sports Medicine* систематический обзор и мета-анализ, в котором были расставлены достоверные приоритеты в выборе тактики лечения острой (до 6 недель) и подострой (от 6 до 12 недель) неспецифической боли в спине [11]. Авторами было проанализировано 46 РКИ, в которых приняли участие 8765 пациентов. Были получены следующие результаты — среди нефармакологических и фармакологических методов лечения оптимальными, по сравнению с плацебо, признаны:

- физические упражнения (стандартизованная средняя разница — standardised mean difference (SMD) — 1,40; 95 % ДИ от –2,41 до –0,40)
- тепловое обертывание (SMD –1,38; 95 % ДИ от –2,60 до –0,17)
- мануальная терапия (SMD –0,72; 95 % ДИ от –1,40 до –0,04)
- назначение НПВП (SMD –0,53; 95 % ДИ от –0,97 до –0,09)
- назначение миорелаксантов (SMD –0,24; 95 % ДИ от –0,43 до –0,04)

На основании приведенных данных авторы мета-анализа сделали вывод об эффективности и безопасности нефармакологических методов лечения неспецифической боли в спине, и о предпочтении назначения НПВП и миорелаксантов у этой категории пациентов, так как именно эти препараты демонстрируют оптимальное соотношение обезболивающей эффективности и профиля безопасности [11].

МИОРЕЛАКСАНТЫ И НПВП В МЕЖДУНАРОДНЫХ И РОССИЙСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Миорелаксанты и НПВП включены в Клинические рекомендации американской коллегии врачей для неинвазивного лечения острой, подострой и хронической боли в нижней части спины с грифом — строгая рекомендация со средней степенью доказательности. В этом документе также приводятся данные об отсутствии значимых различий в эффективности различных представителей из группы миорелаксантов, в частности, каризопродол vs циклобензаприн и тизанидин vs хлорзаксон [12].

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

I. Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины. Межрегиональная общественная организация «Общество по изучению боли» 2023 г.

- Нелекарственные методы: информирование пациента о доброкачественном характере заболевания, физическая, социальная и профессиональная активность, избегание постельного режима.
- Лекарственное лечение: **НПВП** (ацетаминофен не рекомендуется пациентам со скелетно-мышечной болью в нижней части спины в качестве монотерапии).
- **Миорелаксанты центрального действия.**
- Препараты, содержащие опиоиды.
- Глюкокортикостероиды.
- Комплекс высокодозных витаминов группы В.
- Антидепрессанты.

II. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Межрегиональная общественная организация «Общество по изучению боли» 2023 г.

- Экстренное хирургическое лечение рекомендуется только в случае наличия абсолютных показаний (микродискэктомия).
- Нелекарственное лечение: информирование пациента о доброкачественном характере заболевания, необходимость сохранять переносимую физическую, социальную и профессиональную активность и избегать длительного постельного режима.
- Лечебная гимнастика (кинезиотерапия), мануальная терапия, психологические методы терапии, иглорефлексотерапия, массаж мышц спины.
- Лекарственная терапия: **НПВП**, противоэпилептические средства, антидепрессанты, комплекс высокодозных витаминов группы В, **миорелаксанты центрального действия**, глюкокортикостероиды.
- Иное лечение: эпидуральное введение глюкокортикостероидов, электростимуляция спинного мозга.

III. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российской организации общества по изучению боли (РОИБ) 2019 г.

- Комплексное (мультидисциплинарное) лечение: лечебная гимнастика, психологические методы (когнитивно-поведенческая терапия, включая терапию осознанности), мануальная терапия, образовательная программа.
- Лекарственная терапия: **НПВП, миорелаксанты**, антидепрессанты.
- Возможные методы лечения (низкий уровень доказательности): радиочастотная денервация или блокады с анестетиками и глюкокортикоидами фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения.
- Дополнительное лечение (низкий уровень доказательности): массаж мышц спины, иглорефлексотерапия, инъекции ботулинического токсина.

МИОРЕЛАКСАНТЫ — ОБЗОР КЛАССА

Миорелаксанты включают ряд структурно неродственных соединений, которые можно разделить на две основные категории: препараты для лечения спастичности (миорелаксанты центрального действия) и спазмолитические средства. Эти препараты имеют разные показания, механизмы действия и набор побочных явлений. Понимание этих различий может улучшить выбор соответствующего препарата для оптимизации лечения конкретных пациентов. Миорелаксанты центрального действия воздействуют на спинной мозг или непосредственно на скелетные мышцы, снижая гипертонус мышц

и непровольные спазмы. Спастичность определяется как повышенный мышечный тонус или скованность, ведущие к нежелательным или неконтролируемым движениям [14]. Эти препараты применяются при спастических состояниях, таких как церебральный паралич, рассеянный склероз и травмы спинного мозга.

Спазмолитические средства подразделяются на бензодиазепины, подавляющие передачу на постсинаптические ГАМК нейроны, и небензодиазепиновые препараты, действующие на ствол мозга и спинной мозг [14]. Бензодиазепины применяются в качестве седативных средств, анксиолитиков и противосудорожных препаратов; показали свою эффективность при острых болях в поясничной области [10].

В целом миорелаксанты центрального действия и спазмолитические препараты не взаимозаменяемы и не следует применять одни вместо других. Данные сравнения одного препарата с другим ограничены, поэтому выбор оптимального средства основывается на индивидуальных особенностях пациента, таких как риск побочных явлений и возможные межлекарственные взаимодействия [9].

До недавнего времени в арсенале российских врачей присутствовало четыре миорелаксанта с принципиально разными механизмами действия: баклофен, толперизон, тизанидин и циклобензаприн.

Баклофен — миорелаксант центрального действия, структурно сходный с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), которая, как известно, является важнейшим тормозным нейромедиатором ЦНС. Единственное структурное отличие баклофена от ГАМК — присутствие дополнительной группы фенилхлорида. Баклофен действует на пресинаптический участок ГАМК, ослабляя синаптическую передачу в спинном мозге. Он имеет утвержденные FDA показания при мышечных спазмах и спастичности, связанной с поражением ЦНС, главным образом, рассеянным склерозом и повреждениями спинного мозга [15]. При фармакологической эквивалентности другим миорелаксантам центрального действия, он реже вызывает угнетение ЦНС.

Толперизон — миорелаксант центрального действия, снижающий патологически повышенный тонус скелетных мышц благодаря подавлению спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. По химической структуре толперизон похож на лидокаин и обладает, подобно этому анестетику, мембраностабилизирующим действием, одновременно снижая возбудимость первичных афферентных волокон и двигательных нейронов. Толперизон дозозависимо ингибирует потенциалзависимые натриевые

каналы, уменьшая таким образом амплитуду и частоту потенциала действия (этот эффект в наибольшей степени проявляется в нейронах заднего рога спинного мозга). Кроме того, толперизон оказывает ингибирующее действие на потенциалзависимые кальциевые каналы, за счет чего может уменьшаться высвобождение медиаторов из первичных афферентных волокон. Толперизон является также слабым антагонистом альфа-адренорецепторов и обладает антимускариновым действием [16]. Показания к применению толперизона — патологически повышенный тонус скелетных мышц после инсульта у взрослых (постинсультная спастичность), а также скелетно-мышечная патология с гипермиотонией и снижением моторики, вызванная травмами спинного мозга, остеопорозом, артритом и спастичностью.

Тизанидин — спазмолитик и миорелаксант центрального действия. Тизанидин — агонист α_2 -адренергических рецепторов, одобренный FDA для лечения спастичности. Полагают, что эффект этого препарата обусловлен усилением пресинаптического торможения двигательных нейронов без прямого воздействия на волокна скелетных мышц [17].

Циклобензаприн — имеет структурное сходство с трициклическим антидепрессантом амитриптилином. Механизм действия амитриптилина известен и связан с повышением концентрации норадреналина в синапсах и/или серотонина в ЦНС за счет ингибирования обратного захвата этих медиаторов. В результате стабилизируется адренергическая и серотонинергическая передача, восстанавливается равновесие этих систем, уменьшается тревога, агитация и проявления депрессивной симптоматики. Амитриптилин оказывает и анальгезирующее действие, которое связано с изменениями концентраций моноаминов в ЦНС, особенно серотонина. Механизм действия циклобензаприна реализуется в супраспинальной области ствола мозга как агониста α^2 -адренорецепторов в нисходящих норадренергических нейронах [18]. Есть доказательства, что циклобензаприн обладает таким же антагонистическим действием на серотониновый рецептор 5HT₂, что способствует его спазмолитическим свойствам [19].

Мусликсин[®] — новая комбинация миорелаксанта и НПВП

В состав Мусликсина[®] входит миорелаксант хлорзоксазон и НПВП ибупрофен. На сегодняшний день это единственная в России комбинация молекул, эффективно работающая при фенотипе боли в спине, который сочетает воспаление и мышечный спазм.

Хлорзоксазон блокирует проведение глутамат-опосредованного нервного импульса

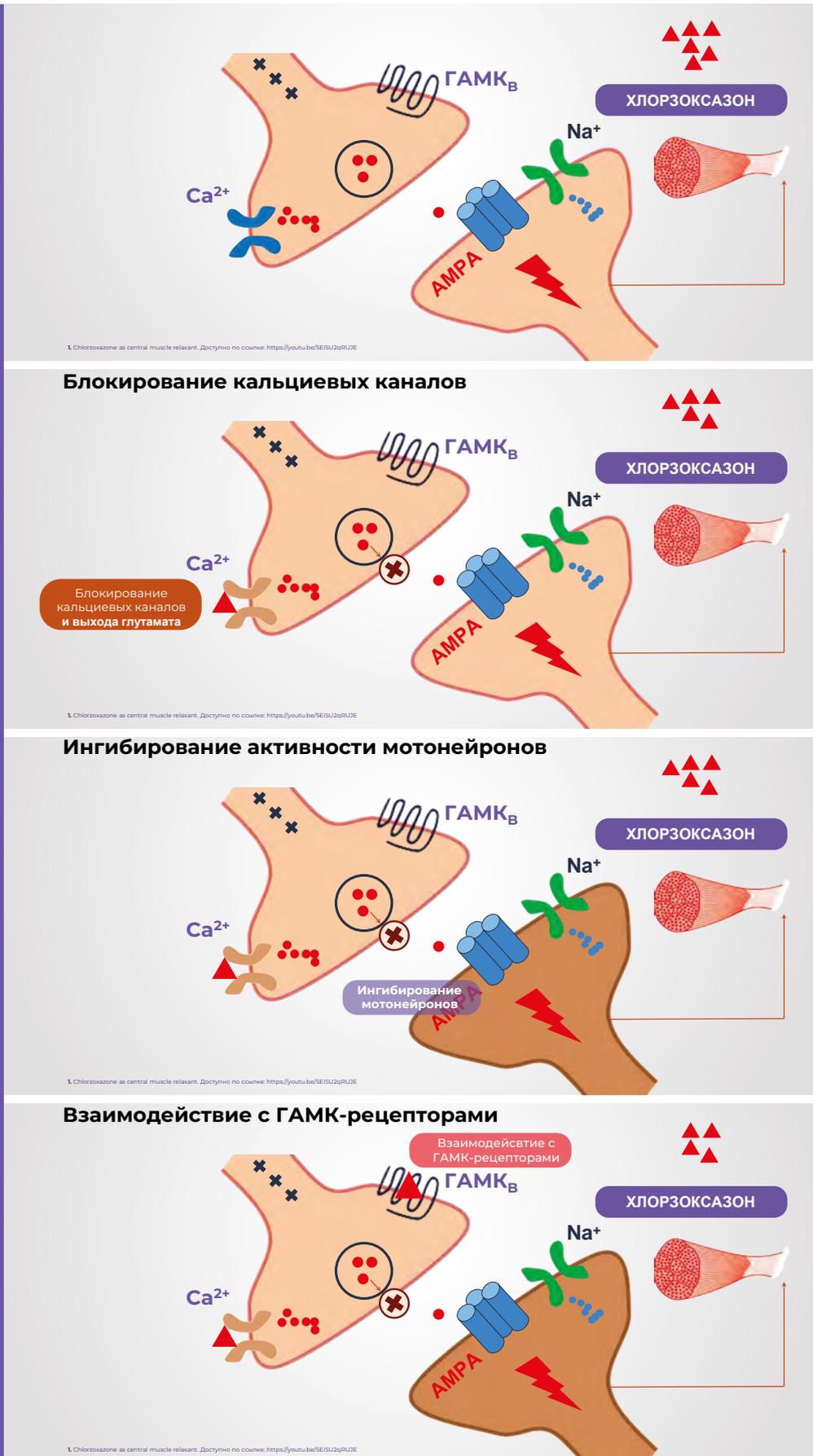


Рис. 2. Механизм действия хлорзоксазона [22].

По данным GLOBAL IQVIA, мирового лидера в аналитике здравоохранения, хлорзоксазон активно используется более чем в 30 странах мира, в частности, в США, Китае и Индии.

Хлорзоксазон — миорелаксант центрального действия, обладающий собственным умеренным анальгетическим эффектом, уменьшающим спазм с увеличением подвижности вовлеченных мышц. Препарат действует в основном на уровне спинного мозга и подкорковых зонах головного мозга, что приводит к подавлению полисинаптических рефлексов, участвующих в формировании мышечного спазма. Хлорзоксазон уменьшает выброс воспалительных лейкотриенов, фактора некроза опухоли и ингибирует выработку гистамина (рис. 2) [20–22].

АМРА (альфа-аминометилизоксазолпропионовая кислота) — непротеиногенная аминокислота, высокоспецифичный агонист АМРА-рецептора, при связывании с которым воспроизводит эффекты глутамата. ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, важнейший тормозной нейромедиатор.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХЛОРЗОКСАЗОНА ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СОСТОЯНИЯХ

В проспективном РКИ Al-Ameri L.T. и соавт. оценивали обезболивающую эффективность хлорзоксазон 250 мг 2 раза в сутки vs орфенадрин 35 мг 2 раза в сутки у 3478 пациентов с шейным спондилезом на фоне традиционной терапии (НПВП, парацетамол, физио-

терапия). Хлорзоксазон продемонстрировал более выраженное обезболивание по сравнению с орфенадрином через 7 и 14 дней терапии ($p = 0,001$) и лучшую переносимость (рис. 3) [23].

В двойном слепом рандомизированном исследовании Bragstad A. и Blikra G. оценивали эффективность монотерапии хлорзоксазон 500 мг 2 раза в сутки vs тизанидин 2 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней у пациентов с острой болью в нижней части спины с мышечным спазмом (пациенты — мужчины, средний возраст 37 лет). В качестве конечных точек использовали тяжесть боли, мышечное напряжение и ограниченность движений по 4-балльной шкале на 0 и 7 день. Хлорзоксазон продемонстрировал достоверно более значительное улучшение состояния пациентов по всем параметрам на фоне удовлетворенности пациентов проведенным лечением (рис. 4) [24].

В исследовании Ali A.A. была показана сопоставимая эффективность трамадола и комбинации хлорзоксазон плюс парацетамол при острой нейропатической боли при отсутствии значимого влияния на печень [25].

ИБУПРОФЕН — ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ В КЛАССЕ НПВП

Ибупрофен, неселективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) — самый продаваемый НПВП в мире, входящий в список жизненно-важных лекарственных

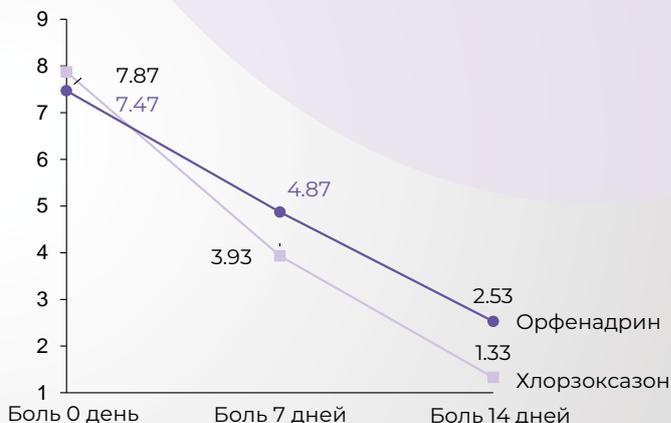
Хлорзоксазон эффективнее орфенадрин снижал боль у пациентов с шейным спондилезом как на 1-й, так и на 2-й неделе

Проспективное РКИ

Как хлорзоксазон, так и орфенадрин статистически значимо снижали выраженность боли ($p = 0.001$)

По эффективности хлорзоксазон превосходил орфенадрин

Средние показатели выраженности боли



РКИ — рандомизированное клиническое испытание, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты. Al-Ameri LT, et al. Efficacy of Chlorzoxazone versus Orphenadrine in the management of pain associated with cervical spondylosis. RMJ. 2018;43(3):488-490.

Рис. 3. Обезболивающая эффективность хлорзоксазона при шейном спондилезе [23].

Хлорзоксазон и тизадинид были эффективны в снижении выраженности симптомов в нижней части спины

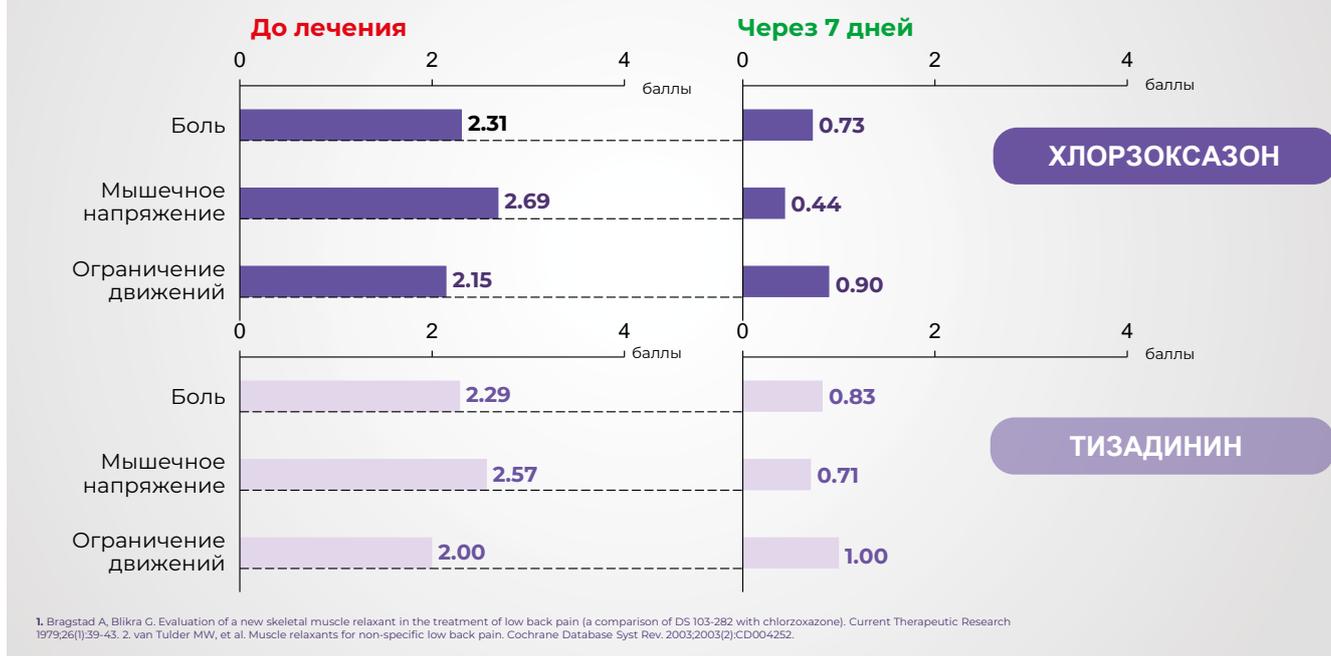


Рис. 4. Обезболивающая эффективность хлорзоксазона при боли в спине [24].

ных средств Всемирной организации здравоохранения и МЗ РФ. Ибупрофен применяется с 1962 г. и имеет репутацию противовоспалительного и обезболивающего средства с оптимальным сочетанием терапевтической эффективности и благоприятным профилем безопасности. В качестве примера можно привести кохрановский обзор, подготовленный Derry C.J. и соавт. на основании анализа 74 РКИ, в котором приведены достоверные доказательства обезболивающего действия однократного перорального приема ибупрофена при острой послеоперационной боли у взрослых [26].

Все больше данных свидетельствует о том, что ингибирование ЦОГ как на периферических, так и на центральных участках может способствовать обезболивающему действию НПВП, причем преобладающий клинический эффект опосредуется централизованно. В исследовании Hodkinson D.J. и соавт. изучили церебральный ответ на ибупрофен в дооперационном и послеоперационном периоде, используя клиническую модель боли, включающую удаление третьего моляра и визуализацию количественного ASL — arterial spin labelling, чтобы зафиксировать изменения текущей нервной активности. Одновременно со сканированием ASL использовались визуальные аналоговые шкалы для оценки субъективного восприятия боли. В процессе исследования было обнаружено, что независимо от ан-

тиноцицептивного действия ибупрофен не влияет на регионарный церебральный кровоток в условиях отсутствия боли (до операции), однако в послеоперационном периоде наблюдается повышенная активация модулирующих цепей сверху вниз, что сопровождается уменьшением боли. Результаты исследования демонстрируют центральное анальгетическое действие ибупрофена, которое реализуется в двух различных областях мозга [27].

Особого внимания заслуживает профиль безопасности ибупрофена в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), который был продемонстрирован в 52-недельном международном многоцентровом исследовании TARGET, в котором приняли участие 18325 пациентов старше 50 лет с остеоартритом. Пациенты были рандомизированы на три группы сравнения: 1 группа (9156 пациентов) — назначен лумиракоксиб (не зарегистрирован в России) в дозе 400 мг, 2 группа (4415 пациентов) — ибупрофен в максимально допустимой дозировке 2400 мг в день в три приема по 800 мг, 3 группа (4754 пациента) — напроксен в дозе 1000 мг в день (максимальная доза 1750 мг) в два приема по 500 мг. По итогам исследования число пациентов с серьезными осложнениями со стороны верхних отделов ЖКТ при терапии ибупрофеном в максимально допустимых дозировках в течение года составило менее 1% [28].

ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА КОМБИНАЦИИ ХЛОРЗОКСАЗОНА И ИБУПРОФЕНА

Основные фармакокинетические параметры комбинации хлорзоксазона и ибупрофена не отличаются от аналогичных параметров монопрепаратов. Время достижения максимальной концентрации (С_{max}) хлорзоксазона составляет 1–2 ч и аналогично для ибупрофена. Период полувыведения 1,5–2 ч. Важным также является тот факт, что хлорзоксазон и ибупрофен не конкурируют по механизмам распределения, метаболизма и выведения. На основании этих данных можно говорить о фармакокинетически оправданном сочетании этих двух действующих веществ. Оптимальный режим дозирования — по 1 табл. до 3 раз в сутки с интервалом между приемами 4–6 ч. Курс лечения до 7 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что в арсенале российских неврологов появилась уникальная комбинация миорелаксанта и НПВП, одновременно решающая тактические и стратегические задачи при лечении пациентов с неспецифической болью в спине с фенотипом мышечный спазм — воспаление. Хлорзоксазон обеспечивает эффективное снятие мышечного спазма при сохранении повседневной активности пациента, и проверенный временем ибупрофен вносит свой противовоспалительный вклад в быстрое и эффективное обезболивание. Применение комбинированного препарата и его благоприятный профиль безопасности повышает комплаенс и является профилактическим звеном в терапии, призванным прервать рецидивирование и предотвратить хронизацию болевого синдрома.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мусликсин® ЛП-№(001956)-(РГ-РУ) от 14.03.2023.
2. www.grls.rosminzdrav.ru/ / 03.10.2023.
3. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Мультидоменный подход к терапии пациентов с хронической неспецифической болью в спине. Журнал Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020; 120 (7):113–120.
4. Nadier SF, Weingand K, Kruse RJ. The physiologic basis and clinical applications of cryotherapy and thermotherapy for the pain practitioner Pain Physician 2004, 7(3), 395-399.
5. Panjabi MM, Eur. Spine J, 2006, 15(5), 668-679.
6. George SZ, Fritz JM, Silfies SP et al. Intervention for the Management of Acute and Chronic Low Back Pain: Revision 2021. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy Published Online October 31, 2021 Volume 51 Issue 11 Pages CPG1-CPG60.
7. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). Научно-практическая ревматология. 2018, 56 (прил. 1), 1-29.
8. 2016.02. Skeletal Muscle Relaxant Class Review.pdf (utah.gov).
9. Van Tulder MW, Touray T, Furlan A, et al. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: A systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration // Spine 2003; 28 (17): 1978–1992.
10. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in the elderly // J Am Geriatr Soc 2012; 60 (4): 616–631.
11. Gianola S, Barger S, Del Castillo G, et al. Effectiveness of treatments for acute and subacute mechanical non-specific low back pain: a systematic review with network meta-analysis. Br J Sports Med 2022;56:41–50.
12. Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;166(7):514-530.
13. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in the elderly // J Am Geriatr Soc 2012; 60 (4): 616–631.
14. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society // Ann Intern Med 2007; 147 (7): 478–491.
15. Baclofen Tablet package insert. Sellersville, Pennsylvania: Teva Pharmaceuticals USA, 2010 June.
16. Tolperisone. Art.31. Assessment Report (europa.eu).
17. Zanaflex tablets (tizanidine hydrochloride) package insert. Hawthorne, New York: Acorda Therapeutics Inc.; July 2006.
18. Flexeril (cyclobenzaprine) package insert. Fort Washington, Pennsylvania: McNeil Consumer Healthcare; January 2010.
19. Kobayashi H, Hasegawa Y, Ono H. Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant, acts on descending serotonergic systems. Eur J Pharmacol 1996;311(1):29–35.
20. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, Martusevicius R, Mathiesen O, Dahl JB. The effect of chlorzoxazone on acute pain after spine surgery. A randomized, blinded trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2016 Sep;60(8):1152-60.
21. Alviña K, Khodakhah K. KCa channels as therapeutic targets in episodic ataxia type-2. J Neurosci. 2010 May 26;30(21):7249-57.
22. Chlorzoxazone as central muscle relaxant. <https://youtu.be/5EiSU2qRUJE>
23. Al-Ameri LT, et al. Efficacy of Chlorzoxazone versus Orphenadrine in the management of pain associated with cervical spondylosis. RMJ. 2018;43(3):488-490.
24. Bragstad A, Blikra G. Evaluation of a new skeletal muscle relaxant in the treatment of low back pain (a comparison of DS 103-282 with chlorzoxazone). Current Therapeutic Research 1979;26(1):39-43.
25. Ali AA. Clinical assessment of tramadol analgesic effect in comparison to combination of paracetamol and chlorzoxazone in acute neuropathic pain in Iraqi patients.
26. Derry CJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3.
27. Hodkinson DJ et al. Cerebral analgesic response to nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. Pain 2015;156(7):1301-10.
28. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E. et al.; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:665-74.

РРР

МУСЛАКСИН®



Для здоровья спины:
против спазма,
боли и воспаления

Для медицинских и фармацевтических работников*

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Муслаксин® ЛП-№(001956)-(РГ-РУ) от 14.03.2023

Dr.Reddy's

Клиническая фармакология ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

Архипов В. В.,

д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Тиоктовая кислота (ТК), также известная как липоевая или альфа-липоевая кислота — органическое соединение, в состав которого входят два атома серы (рис. 1). ТК синтезируется в организме, так как является незаменимым кофактором для пяти классов ферментов, необходимых для превращения питательных веществ в энергию, в частности, для клеточного дыхания (цикл Кребса). Наиболее активно синтез ТК происходит в сердце, печени и яйцах, но образующаяся там ТК содержится, главным образом, в митохондриях и практически не поступает в системный кровоток. ТК содержится в некоторых продуктах (мясо, шпинат, брокколи), но плохо усваивается с пищей [1].

Физиологические эффекты ТК [2]:

- инсулиномиметическое действие — препарат стимулирует поглощение глюкозы клетками;
- антиоксидантное действие (причем, в отличие от витаминов-антиоксидантов, антиоксидантной активностью обладает как восстановленная (дигидролипоевая кислота — рис. 1), так и окисленная форма ТК [3];
- противовоспалительный эффект (благодаря снижению уровня фактора некроза опухолей, интерлейкинов IL-1 β и IL-6, и через ингибирование нуклеарного фактора κ B [15]), кроме того, ТК увеличивает продукцию ацетилхолина и уменьшает выраженность биологического стресса;
- образование неактивных хелатных комплексов с ионами цинка, меди и свинца (но не железа), что позволяет удалять тяжелые металлы из кровотока.

Благодаря своим свойствам, ТК давно используется для лечения диабетической нефропатии и невропатических болей [4, 5]. При этом эффективность ТК была хорошо доказана в ряде контролируемых [6, 7] и наблюдательных исследований [8]. Имеются положительные результаты назначения ТК для профилактики диабетической нефропатии [9]. В последние годы появились работы по применению ТК у больных ожирением и метаболическим синдромом [10]. Еще одной перспективной областью применения ТК



Рис. 1. Восстановленная и окисленная формы ТК: α -липоевая и дигидролипоевая кислоты [2].

может стать терапия болезней Альцгеймера и Паркинсона [2].

Следует иметь в виду, что в большинстве клинических исследований ТК использовался Тиоктацид® — референтный препарат ТК. Распространять результаты исследований на другие лекарственные формы ТК следует с большой осторожностью, так как препараты ТК могут существенно отличаться друг от друга по степени биодоступности и своим фармакокинетическим характеристикам. Дело в том, что для ТК характерно сочетание относительно низкой пероральной биодоступности с коротким периодом полувыведения из организма. ТК подвергается значительной пресистемной элиминации [12]. Таким образом, условием эффективной терапии является применение лекарственных форм, которые могут обеспечить лучшую биодоступность и быстрое нача-

ло действия при удобном для больных режиме дозирования (один раз в день).

Настоящий обзор посвящён фармакокинетике ТК и различиям между имеющимися в нашем распоряжении препаратами ТК.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТК

ТК — твердый кристаллический порошок ($C_8H_{14}O_2S_2$ (рис. 1)), с молекулярной массой 206,318 г/моль. ТК отличается относительно низкой температурой плавления (около 60 °С), что может создавать проблемы при производстве твёрдых лекарственных форм.

ТК слабо растворима в метаноле, хлороформе и диметилсульфоксиде (ДМСО). Растворимость ТК в воде составляет всего 0,24 г/л. Вещество нестабильно при воздействии тепла, света и низкого уровня pH. Поэтому, в лекарственных формах часто используются ощелачивающие агенты (карбонат и гидрокарбонат натрия и т. д.), что позволяет увеличить стабильность и растворимость ТК. Сообщалось, что комплексы ТК с β -циклодекстрином или гидроксипропил- β -циклодекстрином также повышают растворимость ТК [29].

ТК имеет два энантиомера (S и R), которые являются зеркальными отражениями друг друга. Синтетическая ТК представляет собой рацемическую смесь S и R-изомеров, в то время как в организме и пищевых продуктах содержится только функционально активный R-изомер [35]. Синтез ТК в организме человека не покрывает потребностей в этом веществе, поэтому часть ТК усваивается с пищей [12]. Было обнаружено, что после приема внутрь препаратов ТК R-изомер лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), поэтому максимальная концентрация (C_{max}) R-энантиомера в плазме крови на 40–50 % выше, чем S-энантиомера [19].

В ряду антиоксидантов ТК занимает особое место. Дело в том, что часть антиоксидантов отличаются выраженной гидрофильностью (например, витамин С) и поэтому действуют в плазме крови и цитоплазме клеток, то есть, только в жидкой среде. Другая часть антиоксидантов — растворимы в фосфолипидах (например, витамин Е) и, следовательно, активны в мембранах клеток и липопротеинах плазмы. ТК является редким исключением, так как обладает умеренными липофильными свойствами, что позволяет одинаково успешно нейтрализовать активные формы кислорода и в жидкой среде, и в фосфолипидах, как внутри, так и снаружи клеток [13].

ТК образует труднорастворимые соединения с сахарами, поэтому не должна назначаться парентерально с раствором глюкозы и раствором Рингера.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ТК

ТК отличается низкой растворимостью и лекарственной проницаемостью (способность пересекать биологические барьеры, в данном случае — стенку кишечника). Кроме того, ТК нестабильна в кислой среде желудка, а в кишечнике абсорбция ТК зависит от уровня pH и заметно снижается при одновременном приеме пищи [16]. ТК отличается эффектом первого прохождения через печень. Все это приводит к снижению пероральной биодоступности (< 30 %) и обуславливает очень короткий период элиминации.

Биодоступность и пиковая концентрация ТК после приема внутрь у лиц среднего возраста 75 лет оказалась существенно выше, чем у испытуемых 18–45 лет. При этом, в одних исследованиях не удалось выявить отличий в фармакокинетике ТК между мужчинами и женщинами [17], хотя в других исследованиях такие отличия наблюдались [18].

ПРЕПАРАТЫ ТК ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Низкая растворимость ТК не позволяет использовать это вещество в виде раствора для инъекций. Поэтому для создания инъекционных форм применяются растворимые соли ТК [21, 22]: трометамоловая (например, Тиоктацид® 600 Т), этилендиаминовая (Берлитион®) или меглюминовая (Тиогама®) (табл. 1).

Клинические исследования показали, что этилендиаминовая соль ТК чаще других вызывает местные (в области инъекции) нежелательные побочные реакции, включая боли и жжение в месте инъекции. Кроме того, были описаны случаи контактного дерматита и аллергических реакций, обусловленных этилендиамином [30]. Риск нежелательных явлений подтолкнул к поиску решения, и оно было найдено в виде замены этилендиаминовой соли на тиоктата-трометамолола (реализовано в препарате Тиокатцид 600Т) этилендиаминовой соли ТК в пользу тиоктата-трометамолола (препарат Тиоктацид® 600 Т).

Трометамоловая соль имеет ещё одно существенное преимущество: в отличие от препаратов на основе меглюминовой и этилендиаминовой солей она не требует присутствия в растворе дополнительных веществ, увеличивающих растворимость (солюбилизаторов) (табл. 1).

Таблица 1. Соли ТК и вспомогательные вещества, увеличивающие их растворимость (солюбилизаторы) [23, 24, 26].

Препарат	Соль ТК	Солюбилизатор
Тиоктацид® 600 Т	трометамоловая	—
Берлитион® 300	этилендиаминовая	пропиленгликоль
Тиогама®	меглюминовая	полиэтиленгликоль (макрогол)

Трометамоловая соль ТК может применяться только в виде раствора и не подходит для формирования таблеток. Если же тиоктаттрометамола назначается в виде раствора внутрь, это не приводит к существенному удлинению периода полувыведения препарата [18].

ПРЕПАРАТЫ ТК ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Препараты ТК для инъекций позволяют начать лечение тяжелых форм полинейропатии, однако через 2–4 недели больных следует перевести на поддерживающую терапию в виде таблеток или капсул. К сожалению, препараты ТК для приема внутрь существенно отличаются по своей фармакокинетике и поэтому не могут претендовать на взаимозаменяемость [26].

Чтобы больной получил суточную дозу ТК за один приём, таблетка должна содержать относительно большое количество (600 мг) действующего вещества. Поэтому доля вспомогательных веществ в таблетированных формах ограничена 25–50 % общей массы [29], в противном случае пациентам будет трудно глотать слишком большие таблетки.

С другой стороны, при создании препаратов ТК обойтись без вспомогательных веществ невозможно. ТК отличается низкой растворимостью и лекарственной проницаемостью (способность пересекать биологические барьеры, в данном случае — стенку кишечника). Классификация BCS (The Biopharmaceutics Classification System for Drugs) относит ТК к препаратам IV класса — с критически низкой биодоступно-

стью [14]. Такие препараты обычно требуют присутствия вспомогательных веществ и/или выполнения дополнительных технологий (например, микронизация, диспергирование и т. п. [20]), направленных на увеличение растворимости активного вещества [25]. Обычно такие препараты не должны назначаться вместе с приёмом пищи (период в два часа после еды и 30 минут перед едой).

В препаратах ТК может встречаться целый ряд вспомогательных веществ: инертные наполнители, разрыхлители, связывающие вещества, лубриканты и абсорбенты (табл. 2). Композиция из нескольких подобных веществ призвана сделать лекарственную форму стабильной (напомним, что ТК легко разрушается в кислой среде, под воздействием тепла и света), решить проблемы, связанные с изготовлением препарата и обеспечить лучшие показатели растворимости и биодоступности при приеме внутрь. В табл. 2 мы приводим сведения о составе различных лекарственных форм ТК для того, чтобы читатели могли убедиться: состав композиции каждого препарата имеет большие качественные и количественные отличия. Такие отличия существенно влияют на свойства препарата. Так, на рис. 2 представлены результаты теста на растворимость референтного препарата ТК (Тиоктацид® БВ) и двух аналогов. Все три препарата производятся в Германии и отвечают стандартам надлежащей производственной практики. Но при этом референтный препарат содержит три вспомогательных компонента, а аналоги имеют в своём составе по восемь вспомогательных ве-

Таблица 2. Вспомогательные вещества в составе различных препаратов ТК [29].

Препарат	Наполнитель	Разрыхлитель	Связывающее	Лубрикант	Абсорбент
Тиоктацид БВ	ГН		Г	МС	
Тиогамма	ЛМ	ЦМ, КН	ГМ	Т, МС	КДК, С
Тиолепта	ЛМ	КК, КкН, ЦМ	К-30	КС	КДК
Берлитион	ЛМ	КкН, ЦМ	К-30	МС	КДК
Эспа-Липон	ЛМ	ЦМ, ЦП, КМК	К-25	МС	КДК, КД
Тиоктовая кислота-ВЕРТЕКС	ЛМ, ГН	ЦМ	Г	МС	КДК
Липоевая кислота «Марбиофарм»	ЛМ	ЦМ, КкМ	К-30	МС	КДК
Тиоктовая кислота-Виал	ЦМ	КК, КМК, КкН	К-30	МС, Т	КДК
Тиоктовая кислота «Атолл»	ЦМ, ЛМ	КкН	К-25	МС	КДК
Октолипен	ГН		Г	МС	КДК
Тиолипон	ЦМ, ЛМ	КМК	ГМ	МС, КС, НС, Т	КДК

Сокращения: Г — гипролоза; ГМ — гипромеллоза; ГН — гипролоза низкозамещенная; КД — кремния диоксид; КДК — кремния диоксид коллоидный; КК — крахмал картофельный; КкН — кроскармеллоза натрия; КМК — карбоксиметилкрахмал натрия; КН — кармеллоза натрия; ЛМ — лактозы моногидрат; К-25 — повидон К-25; К-30 — повидон К-30; КС — кальция стеарат; МС — магния стеарат; НС — натрия стеарилфумарат; С — симетикон; Т — тальк; ЦМ — целлюлоза микрокристаллическая; ЦП — целлюлоза порошок.

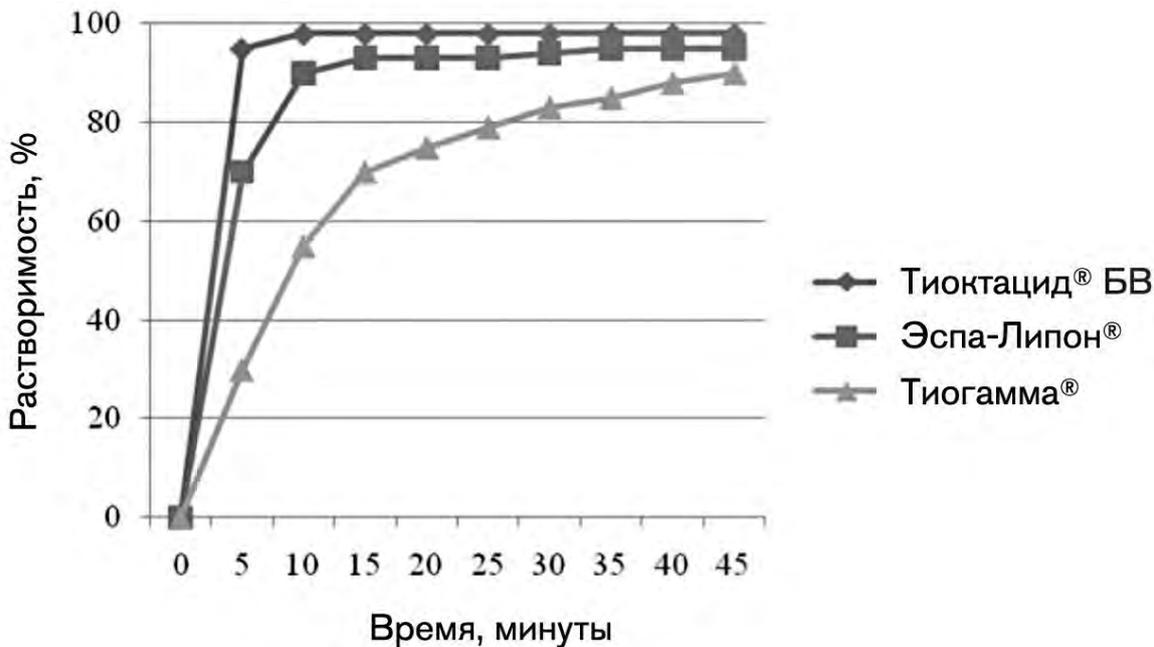


Рис. 2. Различия результатов теста на растворимость между Тиоктацидом® БВ (референтный препарат) и двумя другими препаратами ТК [23].

ществ, причём, только одно вспомогательное вещество (магния стеарат) общее в рецептуре всех трёх препаратов. В результате, на рис. 3 мы наблюдаем различия в растворимости, которые, в данном случае, обусловлены композицией вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества могут влиять не только на растворимость таблетированных форм ТК. К примеру, таблетки ТК часто изготавливаются методом прямого прессования. Однако ТК отличается низкой температурой плавления (примерно 60 °С)

и при формовании может прилипать к горячим прессовальным инструментам. Поэтому производители вынуждены включать в состав лекарственной формы лубрикант. Если с этой целью применяются соли двухвалентных металлов (кальция и/или магния стеарат) это может сделать препарат неустойчивым в процессе хранения, так как ТК образует соединения с двухвалентными металлами.

Альтернативной технологией, которая позволяет избежать прилипание массы ТК к прессовальным формам является метод влажной грануляции.

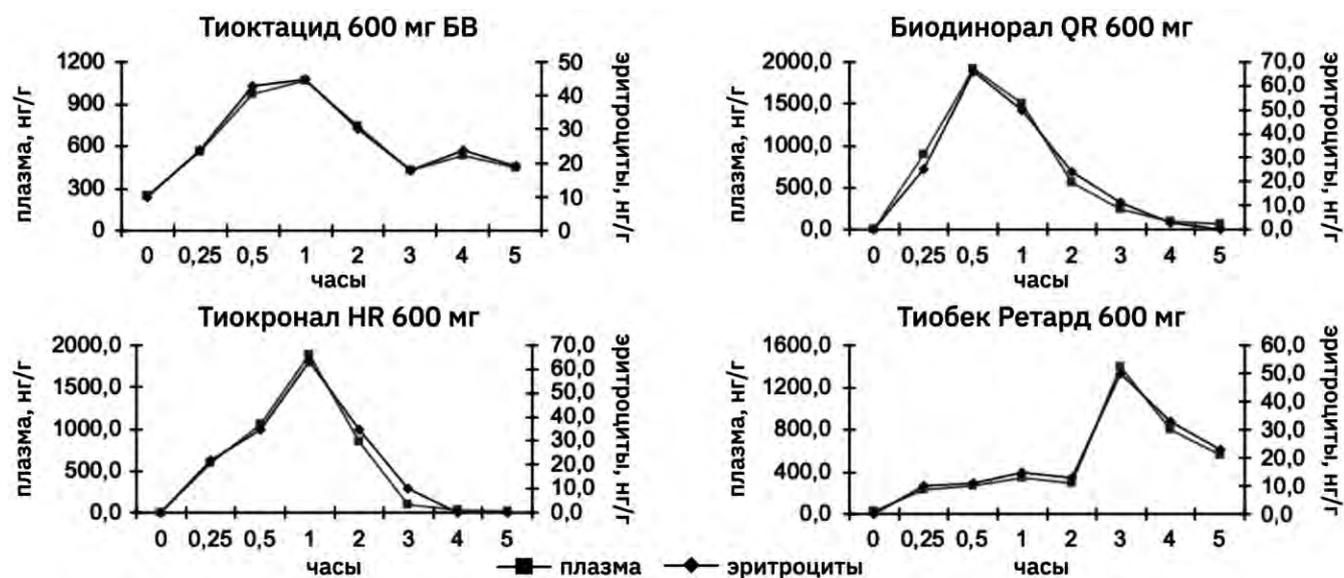


Рис. 3. Фармакокинетические кривые Тиоктацида® БВ (референтный препарат) в сравнении с тремя другими препаратами ТК. Несмотря на примерно сопоставимую величину AUC для всех четырёх препаратов, форма кривых может принципиально отличаться [31].

Таблица 3. Основные показатели фармакокинетики четырёх различных препаратов ТК для приема внутрь у здоровых добровольцев [31].

Препарат	AUC (нг·ч/г)	Cmax (нг/г)	Tmax (мин)
Тиоктацид® БВ 600 мг	3271 ± 373	1266 ± 238	88 ± 34†
Тиокронал® БВ 600 мг	2925 ± 448	2291 ± 287*†	64 ± 10†
Биодинорал® QR 600 мг	3142 ± 332	2263 ± 393*†	34 ± 4†‡
Тиобекретард® 600 мг	3187 ± 153	1398 ± 70	180

Сокращения: AUC — площадь под фармакокинетической кривой, Cmax — максимальная концентрация, Tmax — время наступления максимальной концентрации. БВ — быстрое высвобождение.

* $p < 0,05$ по сравнению с Тиоктацидом® БВ; † $p < 0,05$ по сравнению с Тиобекретард®; ‡ $p < 0,05$ по сравнению с Тиокроналом® БВ.

Но создание гранулята требует введения в рецептуру ряда вспомогательных веществ (лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, кукурузный крахмал, поливидон, высокодисперсный диоксид кремния).

Другим путём для улучшения прессуемости таблеток является добавление вспомогательных веществ с основными свойствами (аргинин, лизин, гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, гидроксид аммония и т. д.). Кроме того, для повышения фотостабильности таблетки ТК покрывают оболочкой [29].

Насколько различия в композиции препарата влияют на результаты терапии? К сожалению, в нашем распоряжении нет результатов сравнительных клинических исследований разных препаратов ТК. Большинство исследований в мире были выполнены с Тиоктацидом® БВ, который поэтому и в странах Западной Европы, и в России признан в качестве референтного препарата ТК. Но мы можем обратиться к результатам фармакокинетических исследований, в которых разные препараты ТК сравнивались с Тиоктацидом® БВ.

В табл. 3 приведены основные фармакокинетические показатели Тиоктацида® БВ в сравнении с тремя другими препаратами ТК. Исследование показало, что по величине Cmax ТК в плазме крови исследуемые препараты могут отличаться от референтного препарата на 80 % (отличия были статистически значимы для двух препаратов из трех). При этом, по времени достижения Cmax препараты могли опережать референтный препарат или отставать от него более чем в 2 раза [31].

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ТК

Требования регуляторов к исследованиям биоэквивалентности дженериков мало менялись за по-

следние годы и отражают классическую точку зрения о том, что два препарата с примерно одинаковой величиной площади под кривой «концентрация в плазме — время» (AUC) являются биологически эквивалентными друг другу. При этом, площадь под кривой «концентрация в плазме — время» является общепризнанным интегральным показателем, который характеризует количество действующего вещества, попавшего в кровоток после однократного приема.

Препараты, перечисленные в табл. 3, имеют сопоставимую величину AUC, но значительно отличаются по величине и времени наступления Cmax, а значит не совпадают друг с другом по скорости наступления и продолжительности терапевтического действия. Особенно это заметно при сравнении форм фармакокинетических кривых отдельных препаратов ТК (рис. 3). Таким образом, с формальной точки зрения, препараты, перечисленные в табл. 3, являются биоэквивалентными референтному препарату, но если смотреть на понятие биоэквивалентности шире, как на «отсутствие значительной разницы в скорости и степени, в которой активный ингредиент ... становится доступным в области своего действия» [37], приходится констатировать, что перечисленные препараты трудно признать эквивалентными друг другу.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ТК

Отдельные индивидуумы могут отличаться по степени абсорбции одного и того же препарата в ЖКТ, могут обладать разной скоростью метаболизма и элиминации лекарственного средства (межиндивидуальная вариабельность). Обычно такие отличия зависят от врожденной активности ферментов, отвечающих за транспорт или метаболизм препарата в организме, поэтому изучением этих механизмов занимается особый раздел клинической фармакологии — фармакогенетика. С 2005 г. американская Администрация по лекарственным средствам и пищевым продуктам стала одобрять для рутинного применения фармакогенетические тесты, которые позволяют предсказать эффективность и безопасность препаратов у конкретного больного [32].

Гораздо хуже изучены механизмы внутрииндивидуальной вариабельности (ВВ), из-за которой усвоение препарата может варьировать у одного и того же больного от одного приема к другому. ВВ может иметь целый ряд возможных причин: непостоянный уровень pH в ЖКТ, приём пищи и напитков, изменяющих усвояемость препарата, циркадные ритмы и т. д. О высокой ВВ принято говорить в том случае, когда показатели AUC или Cmax, измеренные при повторных приемах одного и того же препарата, отличаются друг от друга более чем на 30 % [33, 34].

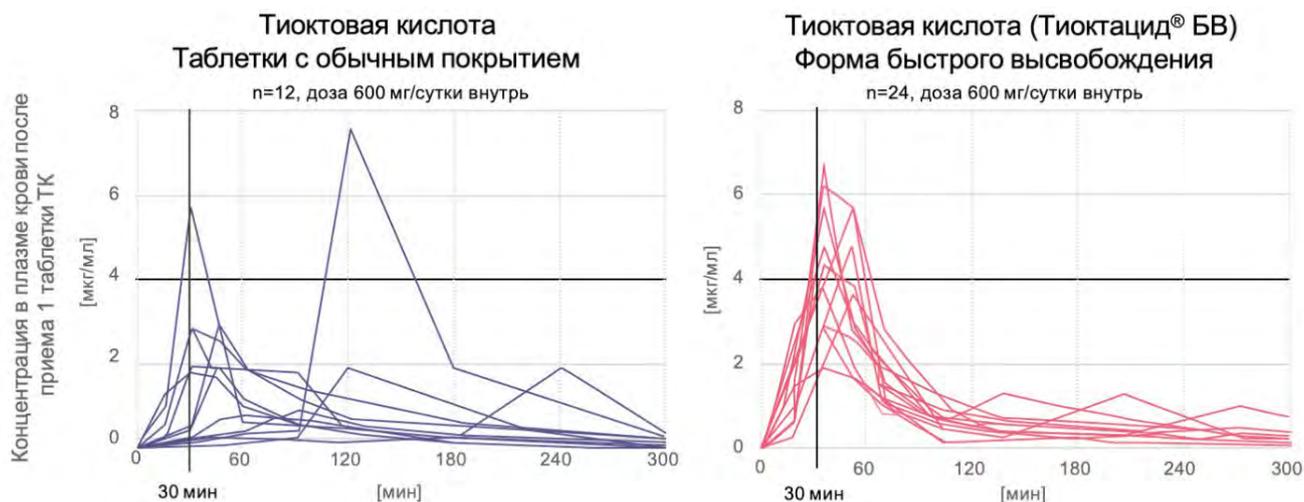


Рис. 4. Концентрация ТК в плазме здоровых добровольцев после приема одинаковых доз в виде обычных таблеток (график слева) и таблеток с быстрым высвобождением препарата (график справа). Разъяснения в тексте [23, 26].

ВВ незаметна в исследованиях биодоступности, так как в таких исследованиях каждый испытуемый принимает только одну дозу тестируемого препарата. Но при этом, высокий уровень внутрииндивидуальных вариаций может поставить под сомнение результаты исследований биоэквивалентности. Это было доказано в исследовании Siewert с соавторами. Исследователи воспроизвели стандартную процедуру исследования биоэквивалентности, когда каждый из 16-ти испытуемых последовательно получает два препарата: референтный и тестируемый, а исследователи сравнивают между собой средние значения величины AUC для тестового и референтного препаратов. Но в отличие от обычного исследования, Siewert с соавторами оба раза дали испытуемым один и тот же препарат верапамила, для которого была характерна высокая ВВ. В итоге, это исследование не смогло доказать биоэквивалентность препарата самому себе [35].

Большинство препаратов ТК являются препаратами с высокой ВВ. Например, для покрытых оболочкой таблеток альфа-липоевой кислоты с быстрым высвобождением, производства ILKO Pharmaceuticals, коэффициент ВВ составляет 58–65 % [38], а у раствора для питья — 59 % [39].

Высокая ВВ ТК ставит под сомнение результаты исследований биоэквивалентности, выполненных по обычной схеме [28]. Кроме того, назначая высоко вариабильный препарат, врач не может рассчитывать на постоянный, устойчивый и воспроизводимый эффект терапии. Единственным решением подобной проблемы является выбор препарата:

1. С низким (< 30 %) коэффициентом ВВ;
2. С доказанным в ходе рандомизированных клинических исследований лечебным эффектом.

Единственным препаратом ТК, который отвечает этим двум условиям, является Тиоктацид® БВ. Во-первых, это лекарственная форма с технологией быстрого высвобождения, что позволяет ускорить поступление препарата в системный кровоток. Согласно закону Фика, поток молекул через полупроницаемые мембраны пропорционален разнице концентраций, поэтому, активно высвобождаясь из лекарственной формы и создавая высокую концентрацию в просвете ЖКТ, молекулы ТК лучше и стабильнее абсорбируются. В ряду препаратов ТК Тиоктацид® БВ отличается большей биодоступностью [26] и минимальным значением коэффициента ВВ: всего 22 % [26] по сравнению 58–65 % [38, 39] у других препаратов. На рис. 4 представлены индивидуальные фармакокинетические кривые двенадцати добровольцев, которым 600 мг ТК были назначены в виде обычных таблеток (график слева) и кривые двадцати четырех испытуемых, которые получили ту же дозу Тиоктацида® БВ с быстрым высвобождением (график справа) [23, 26]. Сравнивая графики, легко заметить меньшую вариабельность и относительно более высокие значения пиковой концентрации ТК в плазме после назначения Тиоктацида® БВ. Во-вторых, именно Тиоктацид® БВ назначался в ходе двух самых крупных исследований ТК для приема внутрь у больных с диабетической нейропатией: NATHAN 1 и SYDNEY 2 [41, 42]. Эти исследования доказали, что ТК в суточной дозе 600 мг при постоянном приеме:

- уменьшает выраженность основных симптомов диабетической нейропатии (боль, парестезии, ощущение жжения и онемение) [41, 42];
- улучшает клиническую картину нейропатии по «шкале невропатических нарушений» (NIS) [41, 42];
- хорошо переносится больными [41,42].

Выводы

ТК — уникальное соединение, обладающее ин-сулиномиметическим, антиоксидантным и противовоспалительным действием. При этом ТК — одно из немногих лекарственных средств, у которых был доказан положительный эффект в отношении нейропатических нарушений у больных с диабетической нейропатией.

Применение ТК возможно, как в инъекционной форме, так и в виде таблетированных форм. Пероральные формы с самого старта терапии также показали эффективное снижение симптомов ДПН. При необходимости назначения инъекционных препаратов стоит учитывать, что трометамоловая соль (например, Тиоктацид® 600 Т) отличается лучшим профилем безопасности, не вызывает раздражения и болей в области инъекции и, в отличие от препаратов на основе меглюминовой и этилендиаминовой солей, не требует присутствия в растворе дополнительных веществ, увеличивающих растворимость (солюбилизаторов).

После завершения курса инъекций больные должны получать препараты ТК внутрь, причём исследования подтвердили целесообразность их длительного приема. При выборе препарата стоит учесть, что ТК отличается очень низкой и крайне вариабельной биодоступностью при приеме внутрь. Исследования показали, что у одного и того же больного после приема одинаковых доз ТК концентрации действующего вещества в плазме могут варьировать более чем на 50–60 %. При этом из целого ряда препаратов ТК, отличающихся по технологии производства и по составу вспомогательных веществ, **коэффициент вариаций никогда не был измерен**. Высокая ВВ делает обычные исследования биоэквивалентности малоинформативными. Были описаны случаи, когда из-за высокой ВВ один и тот же препарат давал в исследованиях биоэквивалентности две несопоставимые фармакокинетические кривые.

Поэтому при выборе препарата ТК рискованно опираться на результаты исследований биоэквивалентности [35]. Корректным решением проблемы в этом случае является выбор в пользу референтного препарата (Тиоктацид® БВ), для которого были доказаны:

1. Низкое значение коэффициента ВВ — 22 % [26];
2. Высокая клиническая эффективность в рандомизированных исследованиях у больных [41–45].

Литература

1. Gorąca A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep*. 2011;63(4):849-858. doi:10.1016/s1734-1140(11)70600-4.
2. Theodosios-Nobelos P, Papagiouvanis G, Tziona P, Rekkas EA. Lipoic acid. Kinetics and pluripotent biological properties and derivatives. *Mol Biol Rep*. 2021;48(9):6539-6550. doi:10.1007/s11033-021-06643-z.

3. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*. 1995;19(2):227-250. doi:10.1016/0891-5849(95)00017-r
4. Viana MDM, Lauria PSS, De Lima AA, Oprezka LCF, Marcelino HR, Villarreal CF. Alpha-Lipoic acid as an antioxidant strategy for managing neuropathic pain. *Antioxidants*. 2022;11(12):2420. doi:10.3390/antiox11122420.
5. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014 Feb;14(2):167-84.
6. Ziegler D, Low PA, Freeman R, Tritschler HJ, Vinik AI. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with alpha-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Its Complicat*. 2016. 30, 350–356.
7. Garcia-Alcala H, Santos Vichido C.I., Islas Macedo S, Genestier-Tamborero C.N.; Minutti-Palacios M.; Hiralessamez O.; Garcia C.; Ziegler D. Treatment with alpha-Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week High-Dose Loading. *J Diabetes Res*. 2015, 2015, 189857.
8. Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Katsaouni P, Nemetzas I, Petrou A, Papanikolaou C, Tentolouris N. Effect of alpha-lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int. Med. Res*. 2018, 46, 1779–1790.
9. Sun H, Yao W, Tang Y, Zhuang W, Wu D, Huang S, Sheng H. Urinary exosomes as a novel biomarker for evaluation of alpha-lipoic acid's protective effect in early diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal*. 2017, 31, e22129.
10. Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr*. 2018 Apr;37(2):419-428. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.002. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28629898.
11. Salehi B, Berkay Yilmaz Y, Antika G, et al. Insights on the Use of alpha-Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8):356. Published 2019 Aug 9. doi:10.3390/biom9080356.
12. Ghibu S, Richard C, Vergely C, Zeller M, Cottin Y, Rochette L. Antioxidant properties of an endogenous thiol: Alpha-lipoic acid, useful in the prevention of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;54(5):391-398. doi:10.1097/fjc.0b013e3181be7554.
13. Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes [retracted in: *Nutr Rev*. 2012 Aug;70(8):482]. *Nutr Rev*. 2008;66(11):646-657. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00118.x.
14. Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res*. 2005;22(1):11-23. doi:10.1007/s11095-004-9004-4.
15. Li G, Fu J, Zhao Y, Ji K, Luan T, Zang B. Alpha-lipoic acid exerts anti-inflammatory effects on lipopolysaccharide-stimulated rat mesangial cells via inhibition of nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway. *Inflammation* **2015***, 38, 510–519.
16. Mousavi T, Hadizadeh N, Nikfar S, Abdollahi M. Drug discovery strategies for modulating oxidative stress in gastrointestinal disorders. *Expert Opin Drug Discov*. **2020***, 15, 1309–1341.
17. Keith DJ, Butler JA, Bemer B, et al. Age and gender dependent bioavailability of R- and R,S-alpha-lipoic acid: a pilot study. *Pharmacol Res*. 2012;66(3):199-206. doi:10.1016/j.phrs.2012.05.002.
18. Hermann R, Mungo J, Cnota PJ, Ziegler D. Enantiomer-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms. *Clin Pharmacol*. 2014 Nov 28;6:195-204. doi: 10.2147/CPAA.S71574.
19. Breithaupt-Gröger K, Niebch G, Schneider E, et al. Dose-proportionality of oral thioctic acid-coincidence of assessments via pooled plasma and individual data. *Eur J Pharm Sci*. 1999;8(1):57-65. doi:10.1016/s0928-0987(98)00061-x.
20. Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1998;20(3):211-215.
21. Acharya, P. C., Marwein, S., Mishra, B., Ghosh, R., Vora, A., & Tekade, R. K. (2018). Role of salt selection in drug discovery and development. In *Dosage Form Design Considerations* (pp. 435–472). Elsevier.
22. Serajuddin AT. Salt formation to improve drug solubility. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(7):603-616. doi:10.1016/j.addr.2007.05.010
23. Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полиневропатии / Ю. Б. Белоусов, Е. В. Афанасьева, Д. Ю. Белоусов, С. К. Зырянов // *Качественная клиническая практика*. — 2011. — № 1. — С. 85-91. — EDN RWV0ZP.
24. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов тиоктовой кислоты / В. В. Архипов, Г. И. Городецкая, М. В. Журавлева [и др.] // *PMЖ*. — 2016. — Т. 24, № 26. — С. 1788-1794. — EDN XRMBFV.
25. Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA, et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol Rev*. 2013;65(1):315-499. doi:10.1124/pr.112.005660
26. Взаимозаменяемость препаратов тиоктовой кислоты / Г. И. Городецкая, В. В. Архипов, М. В. Журавлева [и др.] // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2016. — № 9-3. — С. 357-364. — EDN WLWUZH.
27. Pop, A., Crişan, S., Bărcă, M., Ciobanu, A.-M., Varlas, V., Pop, C., Pali, M.-A., Cauni, D., Ozon, E., Udeanu, D., Trifu, S., & Năşui, B. (2021). Evaluation of dissolution profiles of a newly developed

- solid oral immediate-release formula containing alpha-lipoic acid. *Processes* (Basel, Switzerland)*, *9*(1), 176. <https://doi.org/10.3390/pr9010176>
28. Mignini F, Nasuti C, Gioventu G, Napolioni V, Fasani R et al., (2012) Human Bioavailability and Pharmacokinetic Profile of Different Formulations Delivering Alpha Lipoic Acid. 1:418. doi:10.4172/scientificreports.418
 29. Современные подходы к технологии таблетированных лекарственных форм тиоктовой кислоты (обзор) / С. Н. Егорова, И. В. Булыгина, Н. В. Воробьева [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 32-41. – DOI 10.33380/2305-2066-2021-10-2-32-41. – EDN CRMDBI.
 30. Hogan DJ. Allergic contact dermatitis to ethylenediamine. A continuing problem. *Dermatol Clin*. 1990 Jan;8(1):133-6. PMID: 2137392.
 31. Amenta F, Traini E, Tomassoni D, Mignini F. Pharmacokinetics of different formulations of thioctic (alpha-lipoic) acid in healthy volunteers [published correction appears in *Clin Exp Hypertens*. 2009 Feb;31(1):92]. *Clin Exp Hypertens**. 2008;30(8):767-775. doi:10.1080/10641960802563568
 32. Squassina A, Manchia M, Manolopoulos VG, et al. Realities and expectations of pharmacogenomics and personalized medicine: impact of translating genetic knowledge into clinical practice. *Pharmacogenomics**. 2010;11(8):1149-1167. doi:10.2217/pgs.10.97
 33. Kang, Q., & Vahl, C. I. (2017). Testing for bioequivalence of highly variable drugs from TR-RT crossover designs with heterogeneous residual variances. *Pharmaceutical Statistics*, 16(5), 361–377. <http://doi.org/10.1002/pst.1816>
 34. Knahl, S. I., Lang, B., Fleischer, F., & Kieser, M. (2018). A comparison of group sequential and fixed sample size designs for bioequivalence trials with highly variable drugs. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(5), 549–559. <https://doi.org/10.1007/s00228-1> 018-2415-7
 35. Borbe, Harald, and Heinz Ulrich, editors. *Neue Biochemische, Pharmakologische Und Klinische Erkenntnisse Zur Thioctsäure**. delta, 1989.
 36. Blume, H., Zhong, D., Elze, M., Wendt, G., Schug, B., Scheidel, B. ... Hagenlocher, M. (1994). Advantages of a steady-state crossover design in assessment of bioequivalence of highly variable drugs: propafenone. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(5-6), 385-393. [[https://doi.org/10.1016/0928-0987\(94\)00068-9](https://doi.org/10.1016/0928-0987(94)00068-9)]([https://doi.org/10.1016/0928-0987\(94\)00068-9](https://doi.org/10.1016/0928-0987(94)00068-9))
 37. US Food and Drug Administration Code of Federal Regulations, 21 CFR 314.3(b), 2019.
 38. Bulut B, Sarraçoğlu N, Pınarbaşı O. Alpha lipoic acid bioequivalence study redesigned: a candidate for highly variable drugs. *Istanbul Journal of Pharmacy*. 2021; 51(1):8-1.
 39. Böhm S. What can oral thioctic therapy accomplish? Steadier plasma levels of thioctic acid with the help of a new oral formulation. *MMW Special. Münch med Wschr*. 1999;141(Suppl):1–5.
 40. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (α-lipoic acid): A two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radic Res*. 1999 Sep;31(3):171-9.
 41. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2054-2060.
 42. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2365-70.
 43. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):770-6.
 44. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2):114-21.
 45. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014 Feb;14(2):167-84.

Тиоктацид® БВ и Тиоктацид® 600 Т

**Оригинальные препараты
тиоктовой кислоты**
способствуют улучшению трофики
нервных волокон и скорости
проведения нервных импульсов¹⁻⁵



Показан для лечения диабетической полинейропатии¹

Тиоктацид® БВ

Таблетки с технологией быстрого высвобождения и улучшенными показателями фармакокинетики способствуют обеспечению стабильной терапевтической концентрации тиоктовой кислоты в крови пациента^{1,5}

Тиоктацид® 600 Т

- Единственный раствор трометамоловой соли тиоктовой кислоты в ампулах, разрешенный для введения без разведения^{1,7}
- Содержит трометамоловую соль тиоктовой кислоты, что способствует минимизации нежелательных явлений^{1,8}



Инструкция по медицинскому применению препарата Тиоктацид® 600Т П N014923/01
Инструкция по медицинскому применению препарата Тиоктацид® БВ П N015545/01

ООО «Майлан Фарма» входит в группу компаний «Виатрис».
125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4. Тел.: + 7 (495) 130-0550

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тиоктацид® БВ П N015545/01, Тиоктацид® 600 Т П N014923/01. **2.** Лунева И.Е., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Современные подходы к терапии диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. 2022. 18 (10): 28–36. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-10-28-36. **3.** Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy // Expert Opin Pharmacother. 2014. 15(18): 2721–2731. **4.** Grbovic V., Jurisic-Skevin A., Djukic S., Stefanovic S., Nurkovic J. Comparative analysis of the effects combined physical procedures and α -lipoic acid on the electroneurographic parameters of patients with distal sensorimotor diabetic polyneuropathy // J Phys Ther Sci. 2016. 28(2): 432–437. **5.** Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // Diabetes Care. 2011. 34(9): 2054–2060. **6.** Архипов В.В., Городецкая Г.И., Журавлева М.В. и др. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов тиоктовой кислоты // РМЖ. Медицинское обозрение. 2016. 24(26): 1788–1794. **7.** ГРЛС. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> 2022. **8.** Rosak C., Ziegler D., Mehnert H., Schmidt K.H., Reichel C., Tetzloff W., Hermann R., Ruus P., Tritschler H.J., Ulrich H. Local tolerability of intravenously administered alpha-lipoic acid // MMW. 1994. 136(10): 142–146.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



НЕЙРОБИОН®

Витамины В₁+В₆+В₁₂

НЕЙРОБИОН® – оригинальный лекарственный препарат, применяется в 75 странах мира²



- **Лидирующий бренд в мире**^{*1}
- **Более 60 лет клинического применения**²
- **Терапевтические дозировки витаминов В₁+В₆+В₁₂**³
- **Не содержит лидокаин и бензиловый спирт**³
- **Липофильный тиамин в составе Нейробион® таблетки** обладает заметно более высокой биодоступностью, чем его водорастворимые аналоги⁴
- **Возможность ступенчатой терапии**³

*Данные по продажам в `000 долларах США, в упаковках. Нейробион® занимает лидирующую позицию по продажам в группе Витамины В1 и его комбинации, как по сумме продаж в ценах производителя, так и по сумме продаж в упаковках

1. Источник: IQVIA MIDAS продажи группы A11D - ВИТАМИНЫ В1 И ЕГО КОМБИНАЦИИ, продажи за периоды MAT 03 2022 и MAT 03 2023.

2. <https://www.prnewswire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нейробион® таблетки покрытые оболочкой ЛСР-001540, Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нейробион® раствор для внутримышечного введения ЛСР-004589/08

4. Хемореактомный анализ молекул тиамина дисульфида, тиамина гидрохлорида и бенфотиамина. Опубликовано в журнале: «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» 2017; 9(2):50-57.

Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Федотова Л.Э.

R1107715-08082022-НСП-NEU

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ