

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№4/25







PAININFO.RU



Анкзилера®

Анксиолитик двойного действия для пациентов с тревогой любой выраженности¹⁻⁶

-  **Лечит тревогу: препарат активен с 1-го дня приема⁷**
-  **Применяется от нескольких дней до 4-6 недель**
-  **Поддерживает привычный уровень активности²⁻⁶**
(без когнитивных нарушений и негативного влияния на скорость реакций)*
-  **Способствует нормализации сна при приеме не менее 4-х недель⁸**

Впустите свет в жизнь пациента!



УДОБНАЯ СХЕМА ПРИЕМА**



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

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



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

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

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№4/25

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Распространенность депрессии и тревожности среди взрослых с хронической болью. Систематический обзор и метаанализ. 3

R. V. Aaron, S. G. Ravyts, N. D. Carnahan, K. Bhattiprolu, N. Harte, C. C. McCaulley, L. Vitalicia, A. B. Rogers, S. T. Wegener, J. Dudeney

Клинические и доклинические исследования

Клинический потенциал инновационных хондропротекторов 9

Курушина О. В., Данилов Ан. Б.

Стабилизация гомеостаза клеточного матрикса хряща, как предиктор эффективной терапии неспецифической боли в спине 15

Барулин А. Е., Данилов Ан. Б.

Эффект агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 при остеоартрите: систематический обзор доклинических и клинических исследований. 22

J. Cheng, T. Solomon, M. Estee, F. M. Cicuttini, Y. Z. Lim

Новые тенденции

Неденатурированный коллаген II типа: клиническая значимость и терапевтический потенциал 30

Данилов Ан. Б.

Практические рекомендации

Меня парадигму купирования приступов мигрени: профиль эффективности и безопасности римегепанта при различных сценариях применения триптанов. Клинический опыт и предпочтения пациентов 38

Данилов Ан. Б.

Главный редактор

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия

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

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

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Распространенность депрессии и тревожности среди взрослых с хронической болью. Систематический обзор и метаанализ

Реферативный перевод

Источник: JAMA Network Open. 2025, 8 (3):e250268; doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.0268

R. V. Aaron, S. G. Ravyts, N. D. Carnahan, K. Bhattiprolu, N. Harte, C. C. McCauley, L. Vitalicia, A. B. Rogers, S. T. Wegener, J. Dudeney

По итогам систематического обзора и метаанализа было выявлено 376 исследований, в которых приняли участие 347 468 человек с хронической болью из 50 стран. Общая распространенность депрессии составила 39,3 %, а тревожности — 40,2 %. Наибольшая распространенность наблюдалась в выборках пациентов с фибромиалгией и среди пациентов более молодого возраста, преимущественно женщин. Распространенность депрессии и тревожности была значительно выше среди пациентов с хронической болью, чем в группах как клинического, так и неклинического контроля.

Боль, которая сохраняется более 3 месяцев [1], определяется как хроническая, и диагностируется у 21 % взрослого населения планеты [2]. Хроническая боль ухудшает качество жизни и часто связана с психологическим стрессом, а также симптомами тревоги и депрессии [3]. Анализ многочисленных биопсихосоциальных факторов подтверждает, что депрессия и тревога являются одними из наиболее частых предикторов хронической боли [4]. Депрессия и тревога являются основными причинами инвалидности во всем мире, способствуя ухудшению качества и сокращению продолжительности жизни [5]. Популяционные исследования показывают, что от 20 до 40 % взрослых с хронической болью имеют сопутствующую депрессию и тревогу [6–8]. Однако опубликованные показатели распространенности депрессии и тревоги сильно различаются, даже в пределах конкретных состояний хронической боли. Чаще всего пациенты с хронической болью и сопутствующими

расстройствами психического спектра не получают адекватной терапии и исключаются из клинических испытаний [9–10]. Всесторонний систематический обзор и метаанализ распространенности депрессии и тревоги необходимы для выяснения истинного масштаба проблемы, которая заключается в определении числа и характеристик пациентов, страдающих от тревоги и депрессии на фоне хронической боли, для формирования эффективных стратегий терапии.

Цели настоящего обзора:

- оценить общую распространенность депрессии и тревоги, включая клинические симптомы и диагнозы на основании «Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам» (пятое издание DSM-5), среди взрослых с хронической болью;
- охарактеризовать сдерживающее влияние на боль возраста, пола, продолжительности боли;
- сравнить распространенность депрессии и тревоги среди взрослых с хронической болью и без нее.

МЕТОДЫ

Этот обзор (PROSPERO CRD42022370083) был проведен в соответствии с руководством по отчетности Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) [11]. В качестве источников литературы использовались базы данных MEDLINE, Embase, PsycINFO и Cochrane Library в период с января 2013 г. по октябрь 2023 г. Для анализа выбирались исследования, в которых сообщалось о частоте депрессии или тревожности среди взрослых с хронической болью (за исключением хронических головных болей) с использованием проверенного инструмента оценки. Всего было выявлено 31 159 первичных записей и проанализировано 5177 полных текстов. Для хранения записей, отбора исследований, извлечения данных и оценки качества использовалась система Covidence.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЗОР

1. Четко определенная хроническая боль (за исключением хронической головной боли или мигрени).
2. Образец для взрослых. (а) Оценка симптомов депрессии и/или тревоги с использованием проверенной шкалы (необходимо указать пороговый балл, применяемый для оценки клинических симптомов) или (б) оценка любого диагноза депрессии и/или тревоги по DSM-5 с использованием стандартизированной меры, которая систематически проводилась по всей выборке.

3. Данные, которые позволяют вычислить распространенность клинических симптомов (т. е. процент, превышающий пороговый балл) или диагноз.

4. Рецензируемая полнотекстовая публикация.

Критерии исключения исследований из обзора.

1. Данные о тревожности или депрессии невозможно отделить друг от друга или от других симптомов (например, психологический стресс, интернализирующие расстройства).

2. Требуемые определенных симптомов, уровней депрессии или тревожности (высоких или низких).

3. Данные о хронической боли невозможно отделить от данных о других болевых состояниях (например, острой боли).

4. Неанглийские исследования.

5. Неэмпирические исследования.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обзор были включены данные 376 исследований (включая 415 отдельных выборок людей с хронической болью), представляющих 347 468 взрослых с хронической болью и 160 564 контрольных участников. Средний возраст среди людей с хронической болью составил 51,3 (9,5) года, а участники были в основном женского пола (70,0 %). Наиболее распространенными состояниями хронической боли были смешанные ($K = 142$), фибромиалгия ($K = 85$), хроническая боль в пояснице ($K = 37$) и ревматоидный артрит ($K = 20$). Исследования охватывали 50 стран; наиболее активной страной были

Таблица 1. Общая распространенность депрессии и тревожности*

Характеристика	Число иссл. (K)	Нет	Распространенность, % (95 % ДИ)	Интервал прогнозирования, %	Значение Q	I^2 , %
<i>Симптомы клинической депрессии</i>						
Депрессия	355	230 684	39,3 (37,3–41,1)	0,12–0,76	27 776,21	98,9
<i>Симптомы клинической тревоги</i>						
Беспокойство	185	256 556	40,2 (38,0–42,4)	0,17–0,69	17 621,50	99,0
<i>Депрессивные расстройства</i>						
БДР	41	17 291	36,7 (29,0–45,1)	0,05–0,86	2734,26	98,7
ПДР	10	4826	6,3 (3,0–12,5)	0,004–0,50	183,37	95,1
<i>Тревожные расстройства</i>						
ГТР	24	20 441	16,7 (11,8–23,2)	0,03–0,61	1035,49	97,8
ПР	14	5700	7,5 (4,5–12,3)	0,01–0,43	240,10	97,8
СТР	8	4486	2,2 (1,0–5,8)	0,001–0,40	83,53	91,6

* ГТР — генерализованное тревожное расстройство; БДР — большое депрессивное расстройство; ПР — паническое расстройство; ПДР — персистирующее депрессивное расстройство; СТР — социальное тревожное расстройство; I^2 , % — диапазон, 0 %–100 %, с более высокими баллами, указывающими на большую неоднородность; ДИ — доверительный интервал; Q — Cochran's Q test, непараметрический статистический тест, используемый для проверки того, оказывают ли два или более воздействий одинаковый эффект на группы.

США (K = 74). Среди включенных выборок людей с хронической болью 24,1 % сообщили данные о расе или этнической принадлежности, 57,1 % — об уровне образования, 40,0 % — о статусе занятости и 17,4 % — о доходе. Из-за различий в методах предоставления данных синтез этих показателей невозможен. Данные контрольных выборок были

доступны для 94 исследований (65 доклинических, 28 клинических, 1 смешанного).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие показатели распространенности депрессии и тревожности, а также их клинические проявления представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 2. Клинические симптомы депрессии и тревоги, БДР и ГТР*

Характеристики	Число иссл. (K)	Распространенность, % (95 % ДИ)	Интервал прогнозирования, %	Значение Q	I ² , %
<i>Клинические симптомы депрессии</i>					
Фибромиалгия	70	54,0 (48,5–59,4)	16,13–87,73	2269,10	96,7
Рефлекторная симпатическая дистрофия	4	47,4 (22,1–74,1)	0,36–99,55	51,88	94,2
Не указано или смешанные условия	121	40,2 (36,9–43,6)	13,10–75,01	19 082,65	99,4
Височно-нижнечелюстное расстройство	6	39,2 (19,6–63,1)	1,72–95,97	241,89	97,9
Хроническая нейропатическая боль	9	37,5 (28,7–47,1)	13,08–70,46	61,40	87,0
Хроническая тазовая боль	15	36,3 (27,7–45,8)	9,84–74,84	181,41	92,3
Хроническая боль в пояснице	32	33,3 (27,4–39,9)	8,90–71,87	764,35	95,9
Хроническая боль в спине	5	33,3 (21,9–47,2)	5,13–82,18	59,71	93,3
Хроническая мышечно-скелетная боль	8	29,2 (18,5–42,8)	4,39–78,76	322,44	97,8
Остеоартрит	12	29,1 (20,3–39,7)	6,13–71,99	207,73	94,7
Спондилоартрит	9	29,0 (20,3–39,5)	7,34–67,77	63,83	87,5
Ревматоидный артрит	18	27,2 (21,5–33,8)	8,67–59,58	218,66	92,2
Послеоперационная боль	4	22,5 (10,2–42,5)	0,37–95,70	27,50	89,1
Другие артриты (смешанные, другие, не указанные отдельно)	4	22,2 (10,8–40,3)	0,46–94,66	89,04	96,6
<i>Клинические симптомы тревоги</i>					
Фибромиалгия	37	55,5 (50,4–60,4)	27,32–80,51	549,70	93,5
Хроническая тазовая боль	11	51,8 (38,9–64,5)	12,19–89,27	254,72	96,1
Не указано или смешанные условия	59	39,1 (35,4–42,9)	16,29–67,89	14 981,99	99,6
Хроническая нейропатическая боль	9	33,8 (28,5–39,6)	19,21–52,31	23,25	65,6
Височно-нижнечелюстное расстройство	6	32,4 (17,3–52,3)	2,20–91,06	173,66	97,1
Хроническая боль в пояснице	15	32,1 (26,1–38,7)	12,60–60,76	130,26	89,3
Ревматоидный артрит	10	26,3 (18,2–36,6)	6,00–66,70	75,88	88,1
Послеоперационная боль	4	26,0 (10,1–52,4)	0,17–98,67	40,35	92,6
Остеоартрит	4	17,5 (6,6–38,8)	0,11–97,51	44,23	93,2
<i>Большое депрессивное расстройство</i>					
Фибромиалгия	10	38,3 (27,9–49,9)	10,06–77,47	82,42	89,1
Не указано или смешанные условия	18	34,5 (23,4–47,7)	0,03–99,96	1803,79	99,1
<i>Генерализованное тревожное расстройство</i>					
Фибромиалгия	8	33,3 (15,4–57,9)	1,22–95,30	197,97	96,5
Не указано или смешанные условия	6	11,2 (5,2–22,4)	0,58–73,08	244,61	98,0

* P < 0,001 для всех показателей; ГТР — генерализованное тревожное расстройство; БДР — большое депрессивное расстройство; P, % — диапазон, 0 %–100 %, с более высокими баллами, указывающими на большую неоднородность; ДИ — доверительный интервал

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ДЕПРЕССИИ

Объединенная распространенность клинических симптомов депрессии ($K = 355$; $n = 230\,684$) составила 39,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ), 37,3 % — 41,1 %), со значительной гетерогенностью ($I^2 = 98,9\%$) (табл. 1). Была выявлена значимая связь между болевым состоянием ($Q = 60,61$; $P < 0,001$) и местом набора участников — в клинических условиях или нет ($Q = 13,61$; $P < 0,001$); Распространенность была самой высокой среди выборок людей с фибромиалгией (54,0 % [95 % ДИ, 48,5 % — 59,4 %]) (табл. 2) и тех, кто был набран в клинических условиях (41,3 % [95 % ДИ, 39,1 % — 43,6 %]). Распространенность была самой низкой среди выборок людей с остеоартритом (29,1 % [95 % ДИ, 20,3 % — 39,7 %]). Выявлена связь с возрастом и процентом женщин; распространенность была выше среди выборок более молодых людей ($\beta = -0,02$ [95 % ДИ, $-0,03$ до $-0,01$]; $P < 0,001$) и выборок, в которых преобладали женщины ($\beta = 0,69$ [95 % ДИ, 0,31–1,08]; $P < 0,001$). Не было никакой связи между показателями анализа мочи и продолжительностью боли.

Распространенность депрессии среди контрольных выборок ($K = 67$; $n = 111\,998$) составила 13,9 % (95 % ДИ, 11,5 % — 16,7 %); распространенность была выше (умеренная ассоциация) в группах с хронической болью по сравнению с контрольными группами ($g = 0,63$ [95 % ДИ, 0,54–0,71]; $I^2 = 86,3\%$). Распространенность была ниже среди неклинического (11,1 % [95 % ДИ, 8,6 % — 14,3 %]) контроля по сравнению с клиническим (19,0 % [95 % ДИ, 14,2 % — 25,0 %]) контролем; однако разница не была статистически значимой ($Q = 3,8$; $P = 0,05$). Существенные различия между группами с хронической болью сохранялись как для неклинического ($g = 0,71$ [95 % ДИ, 0,60–0,82]; $I^2 = 86,4\%$), так и для клинического ($g = 0,51$ [95 % ДИ, 0,33–0,68]; $I^2 = 86,0\%$) контроля.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ТРЕВОГИ

Объединенная распространенность клинических симптомов тревоги ($K = 185$; $n = 256\,556$) составила 40,2 % (95 % ДИ, 38,0 % — 42,4 %) со значительной гетерогенностью ($I^2 = 99,0\%$) (табл. 1). Была выявлена значимая связь между типом боли ($Q = 61,71$; $P < 0,001$) и местом проживания ($Q = 20,26$; $P < 0,001$); Наибольшая распространенность наблюдалась среди людей с фибромиалгией (55,5 % [95 % ДИ, 50,4 % — 60,4 %]) (табл. 2) и жителей Южной Америки (50,7 % [95 % ДИ, 44,6 % — 56,8 %]). Более низкая распространенность наблюдалась среди людей с остеоартритом (17,5 % [95 % ДИ, 6,6 % — 38,8 %]).

Распространенность была выше среди молодых людей ($\beta = -0,02$ [95 % ДИ, от $-0,03$ до $-0,01$]; $P < 0,001$), среди них преобладали женщины ($\beta = 0,90$ [95 % ДИ, 0,48–1,33]; $P < 0,001$), а также у них была большая продолжительность боли ($\beta = 0,01$ [95 % ДИ, 0,002–0,004]; $P < 0,001$). Значимой связи с местом отбора не наблюдалось.

Распространенность тревожности среди контрольных выборок ($K = 39$; $n = 9216$) составила 16,4 % (95 % ДИ, 11,6 % — 22,6 %); она была выше (большая ассоциация) в группах с хронической болью по сравнению с контрольными группами ($g = 0,82$ [95 % ДИ, 0,66–0,99]; $I^2 = 87,2\%$). Распространенность была ниже среди неклинического (12,3 % [95 % ДИ, 6,8 % — 21,2 %]) по сравнению с клиническим (22,5 % [95 % ДИ, 13,8 % — 34,5 %]) контролем; однако разница между группами не была статистически значимой ($Q = 3,7$; $P = 0,05$). Существенные различия в показателях хронической боли сохранялись как для неклинического ($g = 1,01$ [95 % ДИ, 0,75–1,27]; $I^2 = 87,0\%$), так и для клинического ($g = 0,64$ [95 % ДИ, 0,37–0,91]; $I^2 = 89,0\%$) контроля.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИАГНОСТИРОВАННЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Большое депрессивное расстройство

Объединенная распространенность большого депрессивного расстройства (БДР) ($K = 41$; $n = 17\,291$) составила 36,7 % (95 % ДИ, 29,0 % — 45,1 %), со значительной гетерогенностью ($I^2 = 98,7\%$) (табл. 1). Выявлена связь с местом набора ($Q = 18,13$; $P < 0,001$); распространенность была самой высокой среди выборок лиц, набранных из смешанных (45,2 % [95 % ДИ, 22,6 % — 70,0 %]) или клинических (41,1 % [95 % ДИ, 35,4 % — 46,9 %]) условий. Не выявлено никакой связи с выраженностью боли, континентом, возрастом, процентом женщин или продолжительностью боли. Среди 11 контрольных выборок распространенность БДР составила 10,1 % (95 % ДИ, 6,4 % — 15,6 %), что представляет собой умеренное различие по сравнению с выборкой с хронической болью ($g = 0,50$ [95 % ДИ, 0,31–0,68]; $I^2 = 82,7\%$).

Персистирующее депрессивное расстройство

Общая распространенность персистирующего депрессивного расстройства ($K = 10$; $n = 4826$) составила 6,3 % (95 % ДИ, 3,0–12,5 %) с высокой гетерогенностью ($I^2 = 95,1\%$) (табл. 1). Связи с возрастом или долей женщин не выявлено.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИАГНОСТИРОВАННЫХ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Общее тревожное расстройство

Общая распространенность генерализованного тревожного расстройства (ГТР) ($K = 24$; $n = 20\,441$) составила 16,7 % (95 % ДИ, 11,8–23,2 %) с высокой гетерогенностью ($I^2 = 97,8$ %) (табл. 1). Выявлена значимая связь между типом боли ($Q = 4,27$; $P = 0,04$) и местом набора участников ($Q = 29,20$; $P < 0,001$): ГТР была наиболее высокой среди выборок людей с фибромиалгией (33,3 % [95 % ДИ, 15,4 – 57,9 %]) (табл. 2) и среди тех, кто был набран в клинических условиях (22,2 % [95 % ДИ, 15,6 – 30,4 %]). Распространенность была выше среди выборок людей, среди которых преобладали женщины ($\beta = 2,70$ [95 % ДИ, 0,27–3,63; $P < 0,001$]). Не было никакой связи с местом проживания, возрастом или продолжительностью боли. Среди 4 контрольных образцов распространенность ГТР составила 3,5 % (95 % ДИ, 3,0 – 4,0 %), что представляет собой умеренное различие по сравнению с хронической болью ($g = 0,56$ [95 % ДИ, 0,46–0,66]; $I^2 = 0,01$ %).

Паническое расстройство

Объединенная распространенность панического расстройства ($K = 14$; $n = 5700$) составила 7,5 % (95 % ДИ, 4,5 % — 12,3 %), с высокой гетерогенностью ($I^2 = 97,8$ %) (табл. 1). Не было никакой связи с возрастом, процентом женщин или продолжительностью боли. Сравнительные данные были доступны для 4 контрольных выборок; среди них распространенность панического расстройства составила 4,3 % (95 % ДИ, 2,2 % — 8,3 %), что статистически не отличалось от хронической боли ($g = 0,45$ [95 % ДИ, –0,01 до 0,91]; $I^2 = 0,01$ %).

Социальное тревожное расстройство

Общая распространенность социального тревожного расстройства ($K = 8$; $n = 4486$) составила 2,2 % (95 % ДИ, 1,0–5,8 %) с высокой гетерогенностью ($I^2 = 91,6$ %). Связи с возрастом или долей женщин не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Примерно у 40 % взрослых с хронической болью наблюдаются депрессия и тревога. Распространенность симптомов депрессии и тревоги наиболее

высока среди людей с болевыми состояниями, связанными с ноципластическими механизмами (т. е. болью из-за измененной ноцицепции при отсутствии повреждения тканей) [11, 12], включая фибромиалгию, комплексный регионарный болевой синдром и височно-нижнечелюстное расстройство. Например, 54,0 % пациентов с фибромиалгией имеют клинические симптомы депрессии, а 55,5 % — симптомы тревоги. Больные с ноцицептивной и нейропатической болью, например, с артритами, показали самую низкую распространенность депрессии (22,1 – 29,1 %) и тревоги (17,5 – 26,3 %). Хотя основные механизмы боли не являются взаимоисключающими, общая картина результатов согласуется с доказательствами того, что психологический стресс и неблагоприятный жизненный опыт увеличивают риск хронической ноципластической боли [11, 13–15]. Клинические симптомы тревоги, но не депрессии, были выше среди выборок людей с более высокой продолжительностью боли. Эти результаты не могут говорить о однозначной взаимосвязи хронической боли с депрессией и тревогой, однако неоспорим тот факт, что тревога и депрессия усиливают склонность к развитию болевых синдромов. Среди взрослых с хронической болью 36,7 % соответствовали диагностическим критериям БДР и 16,7 % — ГТР, что заметно выше популяционных норм (например, 12-месячная распространенность приблизительно 10 % для БДР [29, 30] и 2 % для ГТР [16, 17]). Большинство методов лечения хронической боли не устраняют сопутствующие депрессию и тревогу, а полученные данные подчеркивают необходимость разработки инновационных методов лечения этих распространенных сопутствующих заболеваний. Назрела необходимость изменений в алгоритмах лечении хронической боли на уровне отдельных врачей и на уровне государственных систем для решения проблемы одновременного возникновения хронической боли, депрессии и тревоги.

ВЫВОДЫ

В этом систематическом обзоре и метаанализе установлено, что клинически значимая депрессия и тревожность наблюдаются примерно у 40 % взрослых с хронической болью. Женщины, молодые люди и люди с ноципластической болью более подвержены депрессии и тревожности. Сочетание хронической боли с расстройствами психического спектра является серьезной проблемой общественного здравоохранения, требует рутинного скрининга в клинических условиях, равного доступа к специализированной помощи и разработки инновационных методов лечения.

Комментарий главного редактора

Представленное систематическое обзорное исследование с метаанализом освещает одну из самых острых и распространенных проблем в современной медицине — высокую коморбидность хронической боли с депрессивными и тревожными расстройствами. Работа убедительно демонстрирует, что это не просто случайное соседство, а глубокая взаимосвязь, требующая принципиально иного подхода к ведению пациентов.

Данные, полученные в результате анализа 376 исследований по всему миру, предоставляют врачу-клиницисту (неврологу, терапевту, ревматологу, врачу общей практики) исключительно важный инструмент — объективную эпидемиологическую картину. Теперь врач оперирует не абстрактными предположениями, а конкретными цифрами: клинически значимые симптомы депрессии и тревоги присутствуют примерно у 40 % пациентов с хронической болью. Это означает, что каждый второй пациент на приеме с жалобами на боль с высокой вероятностью нуждается и в оценке ментального состояния, и, при необходимости, в назначении терапии.

Исследование выделяет ключевые группы риска (например, при фибромиалгии, где распространенность депрессии и тревоги превышает 55 %). Это позволяет врачу проводить более целенаправленный и эффективный скрининг. Работа является мощным аргументом против чисто симптоматической (например, исключительно анальгетической) терапии. Данные показывают, что распространенность депрессии и тревоги у пациентов с хронической болью достоверно выше, чем даже в других клинических группах (не только в популяции). Это указывает на уникальность патогенетической связи и необходимость воздействия на оба компонента страдания — и соматический, и психический.

Ключевой практический вывод, который можно сделать на основании этих данных: рутинный опрос и использование валидированных шкал для оценки депрессии и тревоги должны стать стандартом при первом обращении пациента с болью. Недостаточно просто выписать анальгетик. Необходимо владеть базовыми навыками управления психическими процессами; терапевту и неврологу следует на своем уровне добавить в терапию анксиолитик (задача — расширить назначение анксиолитиков на уровне первичного звена (терапевты), а также среди неврологов). Данное исследование создает контекст для обоснованного назначения адъювантной психофармакологической терапии, например Этифоксина (Анкзилера®).

Этифоксин, обладая анксиолитическим действием без седативного эффекта и не вызывая зависимости, является препаратом первого выбора для коррекции именно той тревоги, которая так часто сопутствует хронической боли. Уменьшая тревожную составляющую, которая зачастую усугубляет восприятие боли и формирует порочный круг «тревога → мышечное напряжение → боль → катастрофизация → тревога», Анкзилера®, обладая двойным механизмом действия (ГАМК-ергическое торможение и стимуляция нейростероидогенеза), потенцирует действие анальгетиков и нефармакологических методов лечения. Анкзилера® не только «успокаивает», а воздействует на ключевое звено патогенеза хронической боли. Учитывая, что хроническая боль часто поражает людей молодого и среднего возраста (группа риска), отсутствие седативного эффекта является критически важным преимуществом, позволяющим сохранить их качество жизни и трудоспособность. Таким образом, Анкзилера® — это патогенетически обоснованный компонент комплексной терапии хронической боли, направленный на разрыв порочного круга и улучшение результатов лечения в целом.

Данная работа — своевременное напоминание о том, что лечить боль без оценки и коррекции эмоционального состояния пациента означает лечить ее неполноценно. Для врача-практика она служит руководством к действию, а для препарата Анкзилера® — сильным научным обоснованием его места в схеме лечения пациентов с болью.



Литература

1. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003–1007.
2. Rikard SM, Strahan AE, Schmit KM, Guy GP Jr. Chronic pain among adults — United States, 2019–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(15):379–385.
3. Turk DC, Fillingim RB, Ohrbach R, Patel KV. Assessment of psychosocial and functional impact of chronic pain. *J Pain*. 2016;17(9) (suppl): T21–T49.
4. Tanguay-Sabourin C, Fillingim M, Guglietti GV, et al.; PREVENT-AD Research Group. A prognostic risk score for development and spread of chronic pain. *Nat Med*. 2023;29(7):1821–1831.
5. Liu J, Liu Y, Ma W, Tong Y, Zheng J. Temporal and spatial trend analysis of all-cause depression burden based on Global Burden of Disease (GBD) 2019 study. *Sci Rep*. 2024;14(1):12346.
6. De La Rosa JS, Brady BR, Ibrahim MM, et al. Co-occurrence of chronic pain and anxiety/depression symptoms in U. S. adults: prevalence, functional impacts, and opportunities. *Pain*. 2024;165(3):666–673.
7. Gerdtle B, Åkerblom S, Brodda Jansen G, et al. Who benefits from multimodal rehabilitation — an exploration of pain, psychological distress, and life impacts in over 35,000 chronic pain patients identified in the Swedish Quality Registry for Pain Rehabilitation. *J Pain Res*. 2019;12:891–908.
8. Bell JA, daCosta DiBonaventura M, Witt EA, Ben-Joseph R, Reeve BB. Use of the SF-36v2 health survey as a screen for risk of major depressive disorder in a US population-based sample and subgroup with chronic pain. *Med Care*. 2017;55(2):111–116.
9. Bosma R, Rosenbloom BN, Burke E, et al. An examination of referrals declined for chronic pain care: there is increasing mental health complexity within care-seeking patients with chronic pain over time. *Can J Pain*. 2024;8(1):2337074.

Полный список литературы опубликован на сайте logospress.ru

Клинический потенциал инновационных хондропротекторов

О. В. Курушина, д-р мед наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ФГОУ ВПО ВолгГМУ, г. Волгоград

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

Хондроитинсульфат (ХС) — природный макромолекулярный полисахарид, широко распространенный в самых разных организмах, и представляющий интерес для исследователей, благодаря своим многочисленным биологическим функциям. ХС производится из разнообразных источников, включая экстракцию из животного и морского сырья, биосинтез и ферментацию, а его чистота и однородность могут иметь значительные отличия. Особые структурные свойства молекулы, которые определяется наличием сульфатных и карбоксильных групп, позволяют существовать различным модификациям ХС, которые могут влиять на многие патологические процессы [1]. Отрицательно заряженный ХС может взаимо-

действовать с белками во внеклеточном матриксе, регулируя клеточную активность [2], а комплексы ХС с ионами металлов и пептидами обладают серьезным терапевтическим потенциалом и в последние несколько лет привлекают особое внимание исследователей [3–7].

СТРУКТУРА ХС

ХС образован сотней или более повторяющихся дисахаридных единиц $[-4\text{GlcA}\beta 1-3\text{GlcNAc}\beta 1-]_n$, представляющих собой остатки N-ацетилгалактозамина (GalNAc), замещенные в разной степени сульфатом (4- или 6-гидроксильное положение), которые чередуются в гликозидных связях с глюконовой

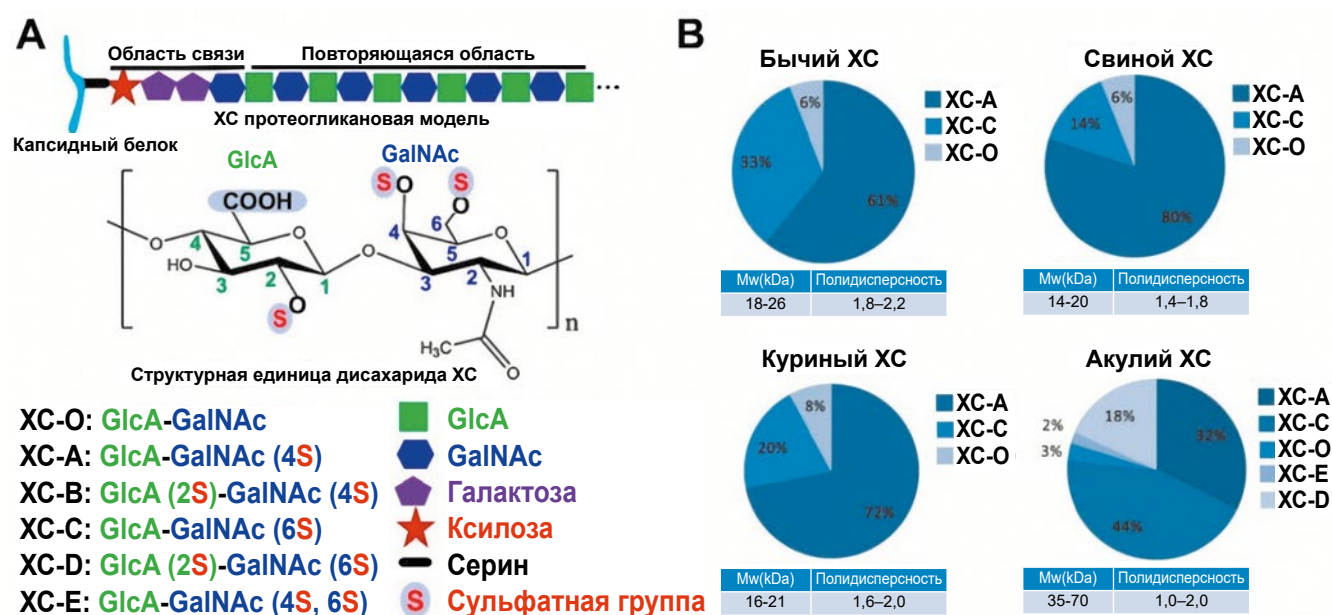


Рис. 1. Структура хондроитинсульфата*

* Структура ХС. (А) Структура распространенного типа ХС. S: сульфатная группа. (В) Состав и молекулярная масса различных типов ХС: бычьего, свиного, куриного и акулий [9] (авторское право © 2023, Portland Press). GlcA-GalNAc — дисахаридная единица представляет собой N-ацетилгалактозамин в разной степени сульфатированный. ХС содержит от 100 и более повторяющихся дисахаридных единиц.

кислотой (GlcA), замещенной сульфатом во 2- и (реже) 3-гидроксильных положениях. ХС, типичный сульфатированный гликозаминогликан, существующий на клеточных поверхностях и в экстрацеллюлярном матриксе в форме протеогликана, где цепь ХС ковалентно присоединена к панели основных белков. Определяют шесть наиболее распространенных типов ХС, различающихся по положению и степени сульфатирования: ХС-О, ХС-А, ХС-В, ХС-С, ХС-Д, ХС-Е. В качестве лекарственного препарата чаще используют ХС-А и ХС-С, реже ХС-О, полученные из животного сырья. ХС, извлеченный из морских рыб, содержит в своем составе ХС-Е и ХС-Д, что является несомненным преимуществом (рис. 1).

Начальный размер ХС, как полисахарида, зависит от степени полимеризации. Общий размер всего протеогликана может быть от 80 кДа до 3500 кДа, включая размер основных белков от 10 кДа до 500 кДа [9]. Молекулярная масса ХС зависит от многих факторов, особенно от источника получения и метода выделения. Значения молекулярной массы ХС из сырья животного и морского происхождения обычно составляют от 14 до 70 кДа при полидисперсности (неоднородности состава) от 1,0 до 2,0. Здесь необходимо отметить, что значения полидисперсности для ХС из морского сырья чаще более низкие, по сравнению с животным ХС, что свидетельствует о более высокой однородности морского ХС (рис. 1).

КОМПЛЕКСЫ ХС

ХС — это разновидность отрицательно заряженного полисахарида, и его структурные особенности указывают на наличие большого количества свободных карбоксильных и фосфатных групп по всей цепи. Из этого следует, что ХС может взаимодействовать с ионами металлов и другими положительно заряженными субстратами. Наиболее распространены одновалентными ионами являются Na^+ и K^+ , а двухвалентными — ионы Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и Sr^{2+} , которые могут связываться со свободными карбоксильными и сульфатными группами вместо атома азота N-ацетильной группы, образуя комплекс полисахарид-металл (рис. 2) [10, 11]. Исследования, сосредоточенные на моделировании молекулярной динамики, показывают, что сульфатирование и ионы кальция способствуют уплотнению структуры хондроитина (основы ХС) [12]. Более ранние работы по изучению связывания ХС и ионов металлов были посвящены кинетическим характеристикам этого процесса. Однако, в последнее время, именно биоактивность комплекса ионов металла и ХС стала предметом возрастающего внимания исследователей. Есть данные, что после связывания ХС с Ca^{2+} или Mg^{2+} , активность ХС по удалению супероксидных

радикалов значительно повышается, а способность удалять гидроксильные радикалы усиливается путем связывания с Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} или Zn^{2+} [11]. В ряде исследований сообщается, что комплексы магния, стронция и кальция с ХС индуцируют рост хондроцитов и остеобластов, восстанавливая структуру хрящевой и костной ткани [3–5].

Структурные особенности природного ХС, включая свободные карбоксильные и сульфатные группы, а также его отрицательный заряд, инициируют взаимодействие с рядом специфических субстратов, образуя конъюгаты (комплексы), обладающие новыми свойствами. Недавние исследования были сосредоточены на конъюгатах полисахаридов и белков. Rodrigues S.A. и соавт. использовали отрицательно заряженный полисахарид и положительно заряженные молекулы лизоцима для образования гидратированного комплекса полисахарид-белок за счет электростатического притяжения. В результате эксперимента была получена модель адсорбированных комплексов, демонстрирующая, как белки прикрепляют гидратированные полисахариды к поверхности для улучшения адсорбции на гидрофобных поверхностях (рис. 2, С) [13]. То есть, полученный конъюгат обладает улучшенными качествами для восстанавливающего воздействия на поврежденные ткани.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ХС НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

Структурные характеристики и способность к молекулярному взаимодействию определяют многогранность биологических и патофизиологических функций ХС. Данные исследований подтверждают противовоспалительную активность ХС, который может быть рекомендован как симптоматический препарат медленного действия для лечения остеоартрита [14, 15]. Молекулярный механизм противовоспалительного действия ХС реализуется каскадом молекулярно-биологических взаимодействий (рис. 3). Как правило, ХС, как биомолекула, не проникает в хондроциты, а взаимодействует с мембранными рецепторами. В результате происходит высвобождение киназы М, ассоциированной с рецептором интерлейкина (IRAK-M) или митоген-активируемой протеинкиназы фосфатазы-1 (МКР-1), снижается транслокация ядерного фактора NF-κB, ингибируются матриксные металлопротеиназы (ММП) и, как следствие, гасится воспалительная реакция на многих уровнях. Экспрессия трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1) способствует синтезу высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (НМВ-НА) и коллагена II типа. Сложная цепочка взаимосвязанных молекулярных реакций ингиби-

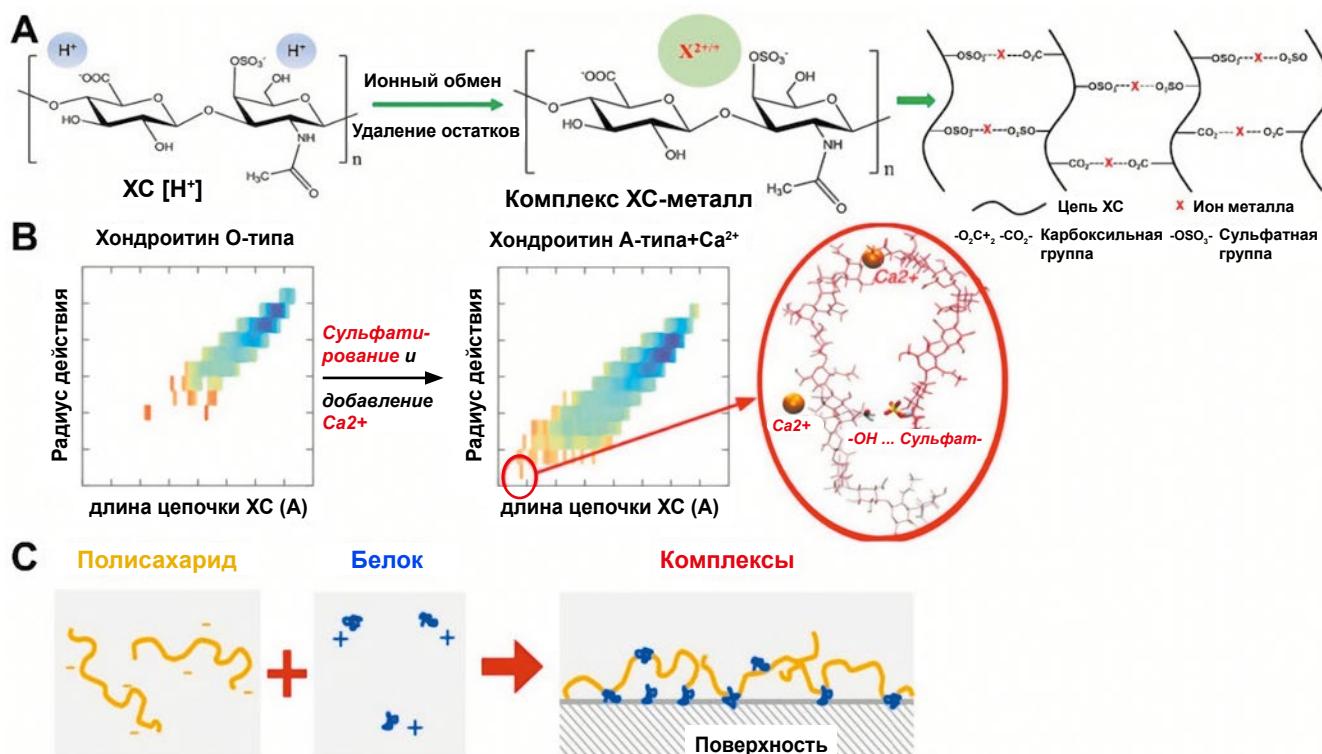


Рис. 2. Свойства комплексов хондроитинсульфата*

* Свойства комплекса ХС. (А) Создание комплекса ХС — металл. (В) Сульфатирование и кальций уплотняют конформации (пространственные расположения атомов в молекуле) хондроитина [12] (авторское право © 2023, Американское химическое общество). (С) Модель адсорбированных комплексов, демонстрирующая, как белки прикрепляют гидратированные полисахариды к поверхности для улучшения адсорбции на гидрофобных поверхностях [13] (авторское право © 2023, Elsevier).

рует экстрацеллюлярные и внутриклеточные воспалительные пути, восстанавливая нормальное функционирование хондроцита, увеличивая его репаративный потенциал (рис. 3) [1, 2].

АМБЕНЕ®БИО — ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИНЕРГИИ 4-Х КОМПОНЕНТОВ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПЕПТИДОВ

В состав отечественного хондропротектора АМБЕНЕ®БИО входит комплекс компонентов, реализующих эффект синергии, взаимного дополнения и усиления терапевтических эффектов [18, 19]:

1. Полисахарид природного происхождения ХС из морского сырья, обладающий преимуществами, по сравнению с ХС животного происхождения по составу и однородности;

2. Остеогенные микро- и макроэлементы: кальций, цинк (необходим для поддержания и дифференцировки остеобластов и синтеза коллагена), магний (регулирует минерализацию, равномерный рост, гибкость и прочность костной ткани, увеличивая репаративный потенциал костей, депонируясь в костной ткани), медь и железо (участвуют в модификации лизиновых остатков коллагена и эластиновых фибрилл) [16];

3. Оригинальная смесь низкомолекулярных пептидов H-Ala-Glu-Asp-OH, Lys-Glu-Asp и H-Lys-Glu-OH, коротких белковых соединений, состоящих из 2–10 аминокислот, соединенных пептидной связью. Благодаря своему небольшому размеру, они способны проникать глубоко в ткани и оказывать сигнальное действие на клетки, регулируя репаративные процессы в организме. Молекулярный вес пептидов — 300–600 Да. Пептидная (цитомединовая) биорегуляция при остеоартрите включает систему сигнальных медиаторов, повышает скорость доставки ХС в сустав, усиливает анальгетический эффект на 18–21 %, стимулирует активность репаративных процессов, превышающий в 13 раз активность глюкозамина гидрохлорида, повышает резистентность клеток и тканей к дестабилизирующим факторам внешней и внутренней среды, обладает тканеспецифической регуляцией на уровне экспрессии генов [17, 21];

4. 15 аминокислот — аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, глицин, серин, треонин, аспрагиновая кислота, глутаминовая кислота, фенилаланин, лизин, тирозин, триптофан. Аминокислоты необходимы для межпозвоночных дисков, поскольку они являются строительными блоками белков, таких как коллаген и эластин, которые придают диску прочность,

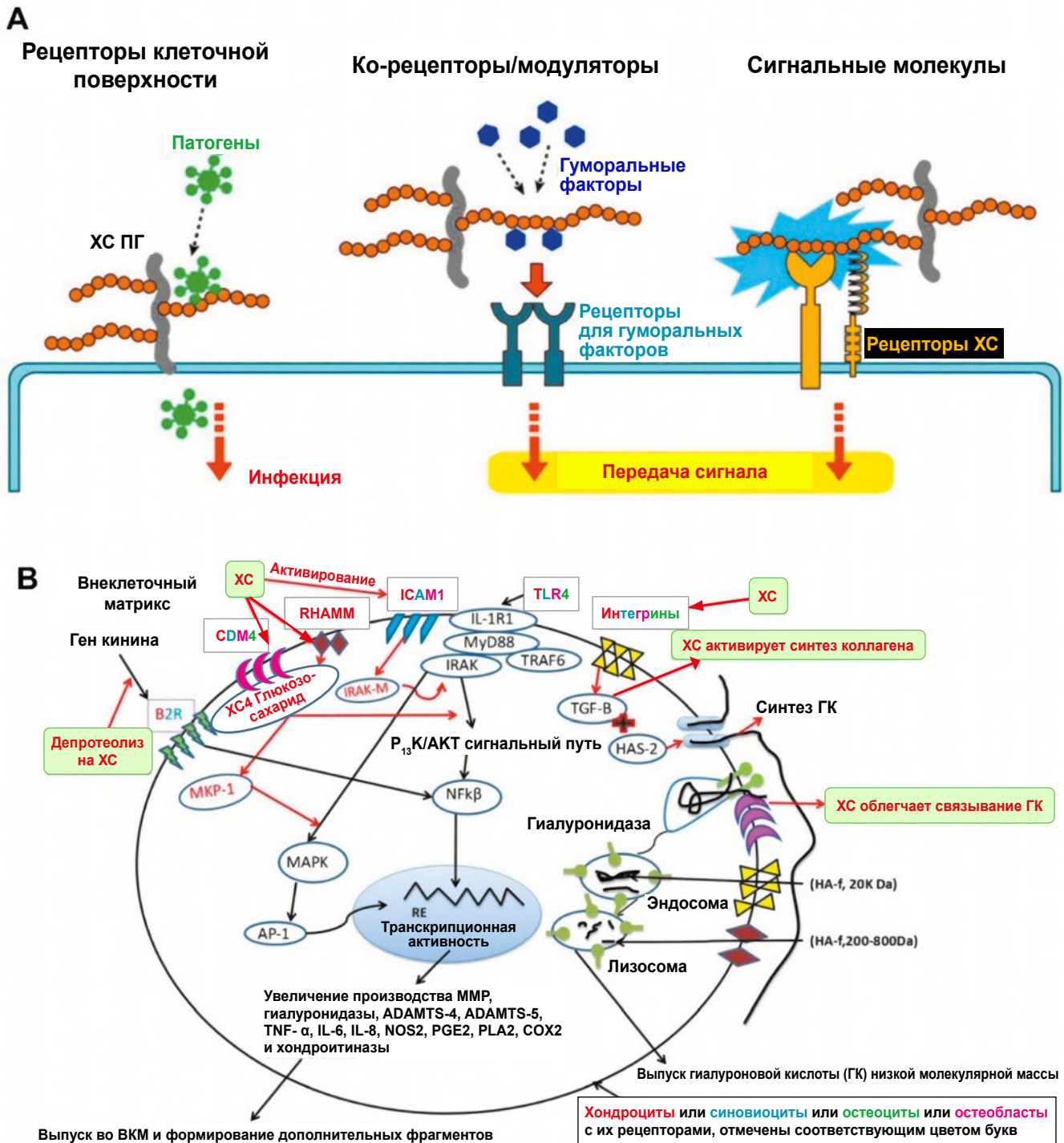


Рис. 3. Противовоспалительная активность хондроитинсульфата*

* Механизмы действия ХС. (А) Модуляция рецепторов или сигналов цепей ХС [1] (авторское право © 2023, Elsevier). (В) Противовоспалительная активность цепей ХС. Противовоспалительная активность ХС со специфическими воспалительными путями в различных типах клеток при остеоартрите [2] (авторское право © 2023, Springer Science+ Business Media New York). Ядерный фактор κВ (NF-κB); Toll-подобный рецептор-4 (TLR4); ген первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88); киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина (IRAK); фактор некроза опухоли α (TNF-α); фактор 6, ассоциированный с рецептором TNF (TRAF-6); митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK); MAPK-фосфатаза 1 (MKP-1); элемент ответа, специфические последовательности ДНК (RE); активаторный белок-1 (AP-1); HA-синтаза-2 (HAS2); гиалуронидаза (Hyal); агреканазы (ADAMTS); циклооксигеназа 2 (COX-2); интерлейкин-1 (IL-1); фосфолипаза A2 (LPA2); матриксные металлопротеиназы (MMP); простагландин E2 (PGE2); моносульфатированные дисахариды ХС, сульфатированные в положении 4 (ΔDi-4S). LMW-HA — гиалуроновая кислота (HA) низкой молекулярной массы (LMW — Low Molecular Weight) — полисахарид, который естественным образом встречается во всех тканях тела, причем самые высокие концентрации определяются в коже, хрящах и глазах. Путь PI3K/AKT (фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа B) — это внутриклеточный сигнальный каскад, который регулирует множество клеточных процессов, таких как пролиферация, апоптоз, метаболизм и канцерогенез. Путь активируется внешними сигналами и является универсальным сигнальным путем, характерным для большинства клеток человека.

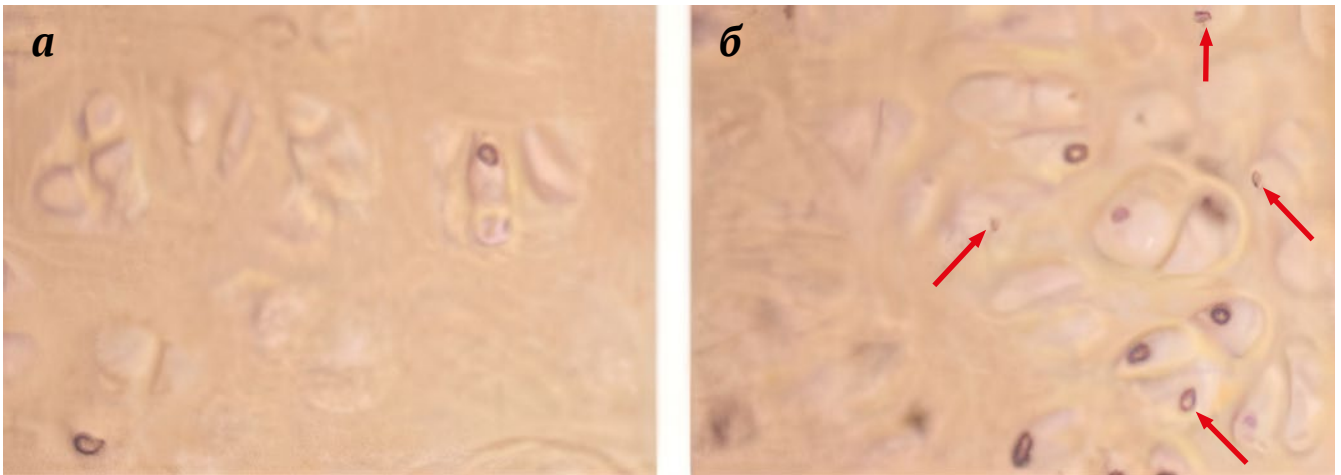


Рис. 4. Антиапоптозная активность АМБЕНЕ®БИО*

(а) — после введения АМБЕНЕ®БИО в дозе 150 мкг/кг/сут в течение 4 недель выявляются только единичные патологические TUNEL-позитивные клетки. (в) — в контрольной группе без лечения отмечается увеличение TUNEL-позитивных клеток (указаны стрелками)

эластичность и способность выдерживать нагрузки. Аминокислоты также участвуют в синтезе гликозаминогликанов, способствуя удержанию молекул воды, обеспечивая гидратацию и амортизацию диска. Аминокислоты гистидин, глутамин, аргинин, лейцин, изолейцин и тирозин обладают способностью стимулировать пролиферативные процессы в хрящевой ткани. Глицин, пролин и лизин являются обязательными составляющими коллагена, коллаген на 33 % состоит из глицина. Глицин обеспечивает плотность укладки полипептидных цепей. Волокнистый хрящ межпозвонковых дисков состоит в основном из глицина (30 %) и пролина (12 %).

Результаты недавнего отечественного исследования показали, что АМБЕНЕ®БИО в дозе 50 мкг/кг позитивно влияет на структуры хрящевой ткани, что проявлялось исчезновением в микропрепаратах хондроцитов, находящихся на разных этапах клеточной гибели. При увеличении дозы препарата до 150 мкг/кг в клетках наблюдались ярко выраженные мембраны гранулярной эндоплазматической сети, усеянной рибосомами, что свидетельствует о пике биосинтетической активности, причем это касалось именно синтеза экспортных белков (подтверждено хорошей ультраструктурной организацией хрящевого матрикса в виде упорядоченных коллагеновых фибрилл). Более того, препарат в дозах 50 и 150 мкг/кг по выраженности благоприятного действия на ультраструктуру хрящевой ткани превосходил препарат сравнения (глюкозамина хлорид). Основной механизм хондропротективного действия отечественного препарата АМБЕНЕ®БИО заключается в антиапоптозной активности: при использовании дозы 100 мкг/кг доля апоптозных клеток снижалась примерно в 7 раз, а под влиянием дозы 150 мкг/кг —

в 13 раз по сравнению с таковой в контрольной группе, что достоверно превосходило активность глюкозамина гидрохлорида (рис. 4) [21].

В заключение необходимо отметить, что инновационный отечественный хондропротектор АМБЕНЕ®БИО обладает всеми необходимыми свойствами для эффективной терапии остеоартрита и дегенеративных заболеваний костно-мышечной системы. Синергия всех компонентов препарата обеспечивает стимуляцию репаративных процессов в тканях, эффект обезболивания и длительную безрецидивность болевых синдромов. А включение в состав препарата низкомолекулярных пептидов, способных проникать в межпозвонковый диск и потенцировать действие всех биорегуляторных компонентов, является конкурентным преимуществом по сравнению с аналогами иного состава.



Литература

1. Mikami T., Kitagawa H. Biosynthesis and function of chondroitin sulfate. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013;1830:4719–4733
2. Bishnoi M., Jain A., Hurkat P., Jain S. K. Chondroitin sulphate: A focus on osteoarthritis. *Glycoconj. J.* 2016;33:693–705
3. Li S., Ma F., Pang X., Tang B., Lin L. Synthesis of chondroitin sulfate magnesium for osteoarthritis treatment. *Carbohydr. Polym.* 2019;212:387–394
4. Ma F. B., Liu N., Hu N., Wen C. Y., Tang B. Synthesis of strontium chondroitin sulfate and the evaluation of its capability to attenuate osteoarthritis. *Carbohydr. Polym.* 2017;170:217–225
5. Fenbo M., Xingyu X., Bin T. Strontium chondroitin sulfate/silk fibroin blend membrane containing microporous structure modulates macrophage responses for guided bone regeneration. *Carbohydr. Polym.* 2019;213:266–275
6. Shen Q., Zhang C., Mo H., Zhang H., Qin X., Li J., Zhang Z., Richel A. Fabrication of chondroitin sulfate calcium complex and its chondrocyte proliferation in vitro. *Carbohydr. Polym.* 2021;254:117282
7. Li C., Sahu S., Kou G., Jagadeesan N., Joseph T. P., Li Lin S., Schachner M. Chondroitin 6-sulfate-binding peptides improve recovery in spinal cord-injured mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2021;910:174421
8. Cimini D., Restaino O. F., Schiraldi C. Microbial production and metabolic engineering of chondroitin and chondroitin sulfate. *Emerg. Top. Life Sci.* 2018;2:349–361

Полный список литературы опубликован на сайте logospress.ru

ИНЪЕКЦИОННЫЙ ХОНДРОПРОТЕКТОР

АМБЕНЕ® БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК
ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС
10 ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ
6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



СКОРАЯ ПОМОЩЬ

КОКСАРТРОЗ. ГОНАРТРОЗ. СПОНДИЛОАРТРОЗ

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

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



ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

ОСТЕОХОНДРОЗ. ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННОГО, ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВОВ И МЕЛКИХ СУСТАВОВ КИСТИ

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

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



ООО «ПРОМОМЕД ДМ»
129090, Москва, проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
8-495-640-25-28 www.promo-med.ru

Стабилизация гомеостаза клеточного матрикса хряща, как предиктор эффективной терапии неспецифической боли в спине

А. Е. Барулин, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации Института НМФО, ФГОУ ВПО ВолгГМУ, г. Волгоград

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

Боль в поясничной области различной этиологии — самый распространенный патологический симптом среди населения нашей планеты и составляет от 65 до 80 % в популяции. По оценкам медицинской статистики 28 % страдают от боли в нижней части спины (БНЧС) в течение всей жизни, 14 % жалуются на эпизоды боли, длящиеся не менее 2 недель, а 8 % становятся нетрудоспособными по причине комплексного нарушения жизнедеятельности на фоне боли в спине. Есть мнение, что большинство эпизодов боли в пояснице купируются в течение бнедель, независимо от типа лечения. Однако, многочисленные исследования продемонстрировали следующие результаты — рецидивирующая или хроническая боль в спине наблюдается через 3, 6 и 12 мес. с вероятностью от 35 до 79 % [1]. Эти цифры свидетельствуют о высокой вероятности рецидивов боли в спине и заставляют задуматься о факторах, предупреждающих саму возможность трансформации острой боли в хроническую. Несомненно, что в первую очередь необходима комплексная коррекция образа жизни, но это не всегда возможно, и поэтому особое значение приобретает фармакотерапия, которая воздействует на причину возникновения боли и способна восстанавливать поврежденные структуры опорно-двигательного аппарата. На сегодняшний день в арсенале российских врачей присутствует хондропротектор АМБЕНЕ®БИО производства отечественной компании ПРОМО-МЕД, который замедляет процесс дегенерации МПД и восстанавливает структуру тканей хряща, создавая

условия для защиты диска от деструктивных факторов [2, 3]. Одним из таких агрессивных процессов, повреждающих диск, является окислительный стресс (ОС). С молекулярной точки зрения комплексный препарат АМБЕНЕ®БИО не оказывает непосредственного тормозящего влияния на процессы, связанные с ОС. Но АМБЕНЕ®БИО компенсирует негативное влияние ОС на диск, снижая в тканях диска синтез провоспалительных медиаторов, уменьшая концентрацию интерлейкинов (ИЛ) — 1 β , ИЛ-6, подавляя экспрессию гена синтетазы окиси азота (NO-synthase), синтез PGE2, экспрессию металлопротеаз (МПП 1, 3, 13) и дезактивируя Nkr β [4–6]. Таким образом, на фоне терапии АМБЕНЕ®БИО стабилизируется гомеостаз клеточного матрикса хряща, что является предиктором эффективной безрецидивной терапии боли в спине [4–6].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ДЕГЕНЕРАЦИЯ МЕЖПОЗВОНОЧНОГО ДИСКА

Окислительный стресс и воспаление играют ключевую роль в развитии хронических заболеваний, поэтому представляют собой важные цели для разработки стратегии терапии и профилактики заболеваний. Нарушение окислительно-восстановительного статуса клеток приводит к токсическим последствиям на фоне перепроизводства пероксидов и свободных радикалов, которые повреждают практически все клеточные компоненты, включая белки, липиды и ДНК. Есть данные, что ОС может вывести из строя нормальные механизмы передачи сигнала

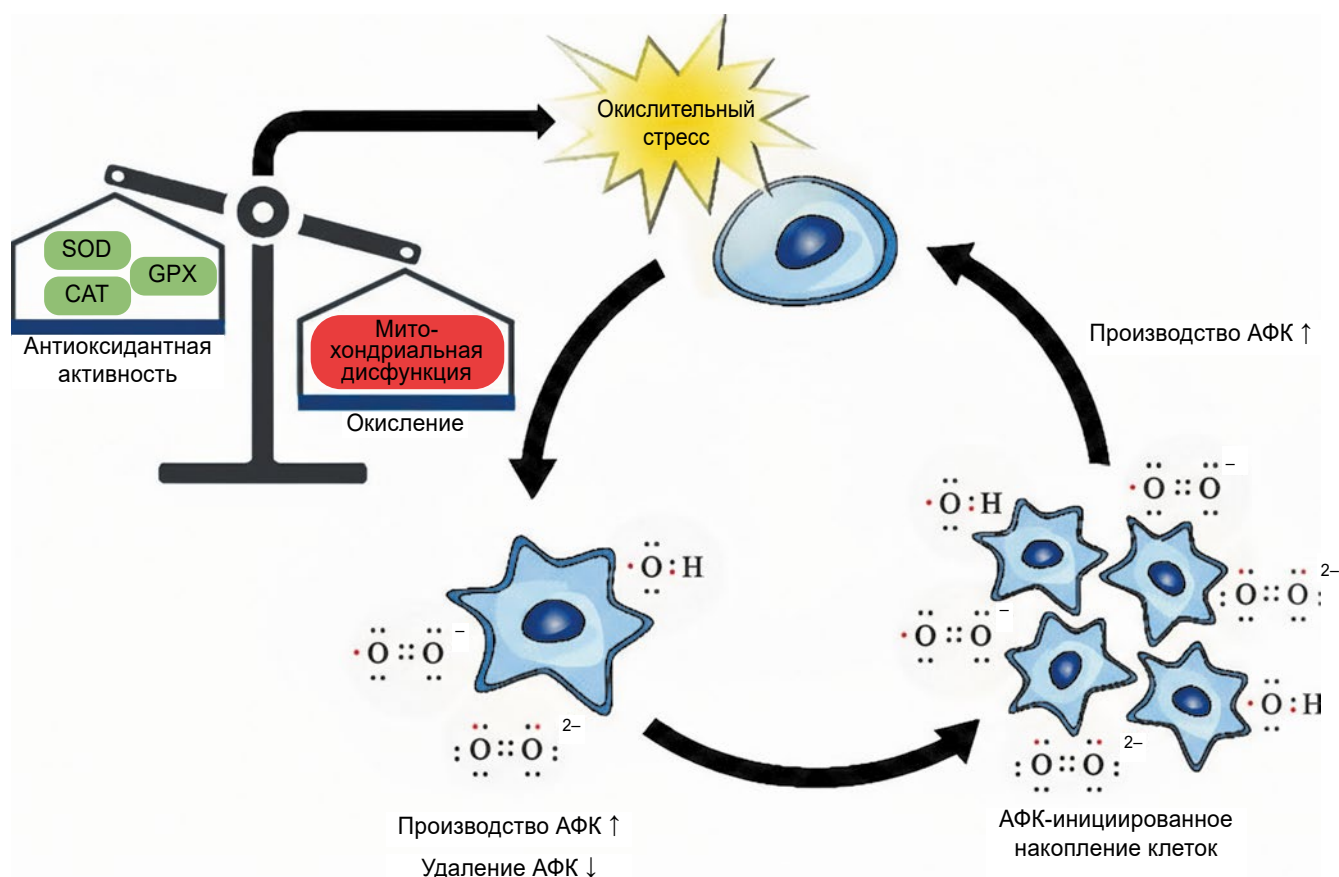


Рис. 1. Окислительный стресс и развитие сопутствующих заболеваний [8] *

* «Порочный круг» положительной обратной связи при окислительном стрессе (ОС). При нарушении баланса между окислением и антиоксидантной защитой организм подвергается ОС. С одной стороны, АФК повреждают клетки, находящиеся в состоянии ОС. С другой стороны, поврежденные клетки производят больше АФК, усугубляя ОС.

ОС: окислительный стресс; АФК: активные формы кислорода; SOD: супероксиддисмутаза; CAT: каталаза; GPX: глутатионпероксидаза.

в клетке [7]. В последние годы все больше исследований сообщают о том, что ОС участвует в патологическом процессе дегенерации межпозвоночного диска (МПД), который является основной причиной боли в спине при остеохондрозе [8].

Активные формы кислорода (АФК) генерируются как побочные продукты аэробного метаболизма и имеют более высокую реакционную способность, чем стабильный молекулярный кислород [9]. К АФК относят синглетный кислород, супероксид анион, перекись водорода и гидроксильный радикал. Большинство АФК возникают в процессе некорректного переноса электронов в дыхательной цепи, которая расположена на внутренней мембране митохондрий [10]. Дыхательная цепь включает три белковых комплекса (I, III и IV) и две подвижные молекулы-переносчики — убинон (кофермент Q) и цитохром C. В условиях нормы электроны от продуктов метаболизма переносятся через дыхательную цепь к молекулярному кислороду через комплексы I, III и IV с образованием воды, а комплекс IV также обеспечивает полное восстановление молекуляр-

ного кислорода, синтезируя АТФ. Однако, во время этого процесса некоторые электроны выходят из дыхательной цепи, что приводит к неполному восстановлению молекулярного кислорода и образованию АФК. Считается, что комплексы I и III являются основными местами генерации АФК [11]. Для нейтрализации АФК в организме существуют антиоксидантные системы, которые можно разделить на ферментные и неферментные. Ферментные системы включают супероксиддисмутазу (SOD), каталазу (CAT) и глутатионпероксидазу (GPX), а неферментные — это восстановленный глутатион (GSH) и витамины C/E [12]. В нормальном состоянии организм находится в гомеостазе окисления и антиоксидантной защиты, но существуют факторы, которые могут нарушить этот баланс (рис. 1)

В экспериментах было обнаружено — чем выше степень дегенерации МПД, тем ниже активность ферментных антиоксидантных систем, в частности, супероксиддисмутаза (SOD) [13]. Накопление клеток, пораженных АФК, еще больше ускоряет их генерацию и создает «порочный круг», который, в конеч-

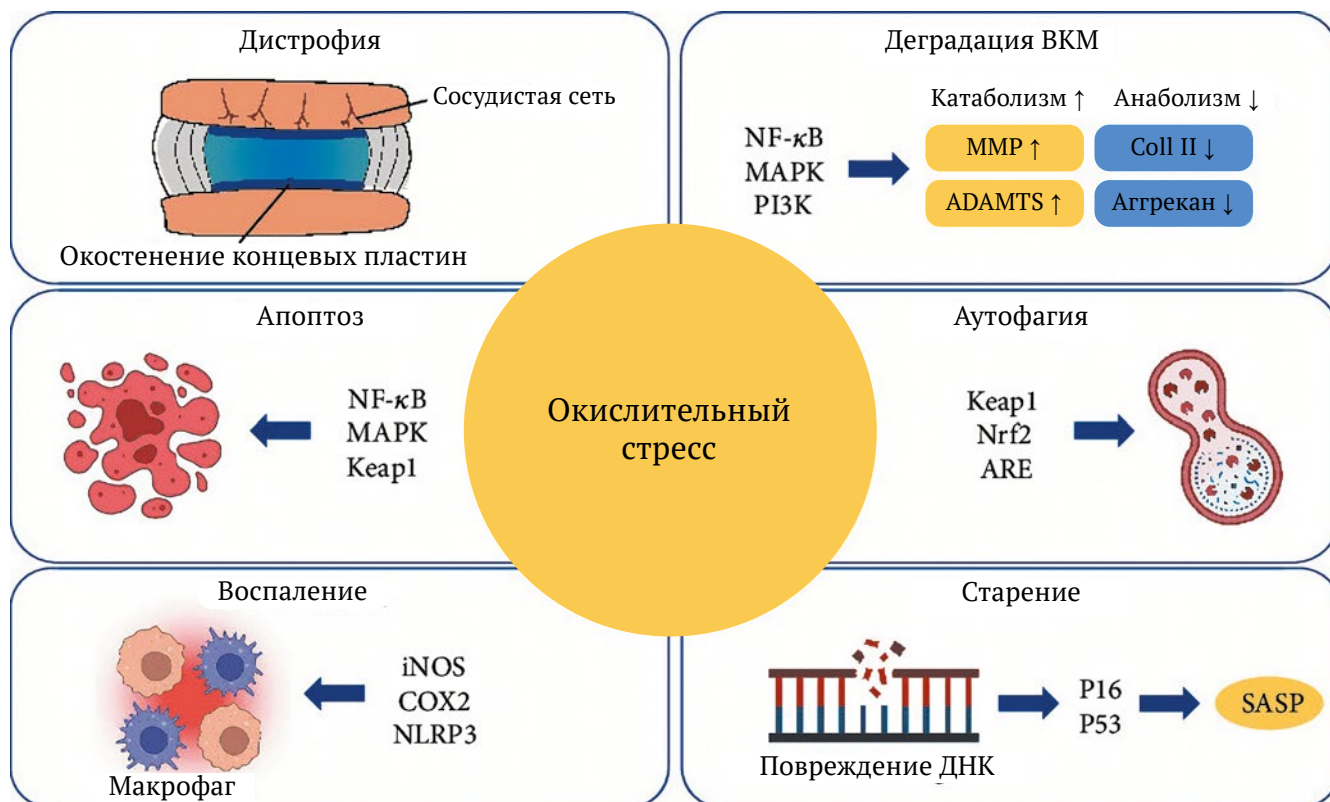


Рис. 2. Механизмы дегенерации межпозвоночного диска, вызванные окислительным стрессом [8] *

* В состоянии ОС вырабатывается избыточное количество АФК, провоцирующее дополнительную дегенерацию МПД посредством различных механизмов. АФК вызывают окостенение хрящевой замыкательной пластинки и препятствуют транспорту питательных веществ и метаболитов в пульпозное ядро. АФК вызывают деградацию внеклеточного матрикса, преобразуя анаболизм в катаболизм. Индуцированное АФК воспаление, апоптоз и аутофагия нарушают функцию клеток и уменьшают их число в пульпозном ядре. Повреждение ДНК, вызванное АФК, может активировать транскрипционные факторы P53 и P16, а затем приводить к старению клеток.
ОС: окислительный стресс; АФК: активные формы кислорода; ВКМ: внеклеточный матрикс; ММП: матриксная металлопротеиназа; ADAMTS: дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина; Coll II: коллаген типа II. MAPK: митоген-активируемая протеинкиназа; iNOS: индуцируемая синтетаза оксида азота; COX2: ЦОГ2; NLRP3: пириновый домен, содержащий белок 3; Kear1-Nrf2: антиоксидантный путь; ARE: элементы антиоксидантного ответа; SASP: секреторный фенотип, ассоциируемый со старением.

ном итоге, приводит к развитию соответствующего заболевания. При фокусе внимания на возрастные проблемы с МПД, роль окислительного стресса в развитии остеохондроза, который влечет за собой симптомы неспецифической БНЧС, абсолютно очевидна (рис. 2).

МЕТАБОЛИЗМ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Только поддерживая здоровую структуру и состав ВКМ, МПД может нормально функционировать. Но на фоне дегенерации метаболизм ВКМ нарушается, процессы катаболизма доминируют над процессами анаболизма, а протеогликаны и коллаген II типа постепенно заменяются коллагеном I типа [14]. ОС может расцениваться как «спусковой курок» переключения метаболического состава ВКМ с нормы на патологию. В эксперименте, под воздействием окислителя, снижается уровень маркеров анаболизма (мРНК коллагена II типа и агрекана), повышается

уровень маркеров катаболизма, включая матриксную металлопротеиназу (ММП), дезинтегрин и металлопротеиназу с мотивами тромбоспондина (ADAMTS) (рис. 2) [15]. Есть данные, что в клетках фиброзного кольца, обработанных перекисью водорода, стимулируется экспрессия мРНК, связанная с катаболизмом таких важных защитных факторов как фактор некроза опухоли (ФНО) и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) [16]. Подводя итог, можно сделать вывод, что ОС нарушает метаболический баланс ВКМ и приводит к патологическим изменениям в составе МПД.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНЪЕКЦИОННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА АМБЕНЕ®БИО

Метаболический дисбаланс ВКМ на фоне воздействия ОС является патогенетическим обоснованием для включения инъекционного хондропротектора АМБЕНЕ®БИО в схемы лечения пациентов с неспецифической болью в спине [17]. На протяжении

ряда лет на базе различных медицинских учреждений России были проведены клинические исследования, подтвердившие эффективность и безопасность АМБЕНЕ®БИО у этой категории пациентов.

В 2022–23 гг. на базе Казанской государственной медицинской академии, которая является филиалом ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России, было проведено исследование, целью которого была оценка эффективности комбинированной терапии БНЧС, ассоциированной с остеоартритом (ОА), с включением симптом-модифицирующего препарата замедленного действия АМБЕНЕ®БИО [19]. В исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет. Все пациенты получали препарат АМБЕНЕ®БИО по 2,0 мл внутримышечно через день общим курсом 10 инъекций. Часть пациентов с выраженным болевым синдромом продолжала получать назначенные ранее нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). После окончания курса лечения препаратом АМБЕНЕ®БИО оценивался общий эффект от проведенной терапии, изменение индивидуальной потребности в НПВП и профиль безопасности. Все пациенты обратились за медицинской помощью в связи с обострением хронической БНЧС. По данным рентгенологического исследования дегенеративно-дистрофические изменения были выявлены в позвоночно-двигательных сегментах поясничного отдела позвоночника у всех пациентов и в крестцово-подвздошных суставах у части из них. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика — у 90 % (27) пациентов уменьшился болевой синдром не только в нижней части спины, но и в периферических суставах. Из 13 пациентов, изначально получавших НПВП, более половины, 53,8 % (7) уменьшили суточную дозу препарата, а 23,1 % (3) отказались от приема НПВП. Монотерапию препаратом АМБЕНЕ®БИО получали 56,7 % (17) больных. Удовлетворенность лечением выразили все пациенты, из них 60 % (18) оценили результат на «отлично», 23,4 % — на «хорошо», и всего 16,6 % (5) — на «удовлетворительно». Результаты проведенного исследования продемонстрировали уменьшение интенсивности БНЧС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и улучшение функции периферических суставов у всех пациентов. У 23,3 % (7) больных уменьшение боли наблюдалось уже после 2-й инъекции препарата — так называемый «эффект первой дозы», у остальных участников боль регрессировала в течение курса лечения. Высокая приверженность терапии у всех пациентов была ассоциирована с быстротой наступления обезболивающего эффекта и благоприятным профилем безопасности препарата АМБЕНЕ®БИО [19].

Исследование эффективности АМБЕНЕ®БИО было проведено на базе Кировского государственного медицинского университета у 30 пациентов с подтвержденным диагнозом «дорсопатия» с острым или хроническим болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника. Пациенты получали инъекционный хондропротектор АМБЕНЕ®БИО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. До и через 30 ± 5 дней от начала лечения проводили комплексное обследование участников исследования с измерением выраженности боли по 100-мм шкале ВАШ, а также общей оценкой состояния здоровья и удовлетворенности терапией. Также определялась выраженность тревожно-депрессивных расстройств по госпитальной шкале HADS и нарушения сна по шкале тяжести инсомнии. Были получены следующие результаты: исходные показатели уровня боли в среднем составляли 84 мм, а после проведенной терапии значения достоверно снизились до 23,33 мм ($p < 0,05$); объективная оценка общего состояния здоровья по ВАШ продемонстрировала рост с 55 до 86,67 мм ($p < 0,05$); удовлетворенность лечением выросла в течение периода наблюдения с 29 до 91,33 мм ($p < 0,05$). На фоне терапии тревожность пациентов снизилась в 3,5 раза, выраженность симптомов депрессии — в 1,3 раза, инсомнии — в 2 раза. На основании полученных данных были сделаны выводы о клинической эффективности и благоприятном профиле безопасности препарата АМБЕНЕ®БИО у пациентов с диагнозом «дорсопатия» [20].

АМБЕНЕ®БИО В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

На основании результатов клинических исследований, подтвердивших эффективность и безопасность инъекционного хондропротектора АМБЕНЕ®БИО у пациентов с неспецифической болью в спине, было принято решение о включении препарата в Клинические рекомендации, которые были утверждены Российским научно-медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) в 2023 г. и получили официальное название «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины» [21]. Согласно этим рекомендациям, диагноз скелетно-мышечных (неспецифических) болей в спине ставится при отсутствии специфических причин, таких как переломы, инфекции, онкология или компрессия нервных корешков. Лечение включает ограничение постельного режима, увеличение физической активности и физиотерапию для укрепления мышц спины, смещая фокус внимания с медикаментозной коррекции болевого синдрома на восстановление нормальной анатомии и физиологии опорно-двигательного аппарата.



Рис. 3. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины» [21]

ДЛИТЕЛЬНЫЙ БЕЗРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ КУРСА ТЕРАПИИ АМБЕНЕ®БИО. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Длительный безрецидивный период после курса терапии инъекционным хондропротектором комплексного действия АМБЕНЕ®БИО у пациентов с хронической неспецифической болью в спине был продемонстрирован в исследовании, которое прошло в 15 исследовательских центрах РФ [22]. В исследовании фиксировались новые эпизоды

боли интенсивностью более 40 мм по 100-мм шкале ВАШ, требующие приема НПВП на протяжении 3 мес. и 6 мес. Были получены следующие результаты — максимальная интенсивность боли через 3 мес. после окончания терапии по шкале ВАШ составила всего 30 мм, а через 6 мес. имела выраженную тенденцию к снижению и составила всего 20 мм. Полученные данные позволяют сделать вывод, что статистически значимых рецидивов боли в спине не наблюдалось в течение всего периода наблю-

Таблица 1. Характеристика новых эпизодов боли через 3 и 6 мес.

Период наблюдения	Новые эпизоды боли	Длительность новых эпизодов боли, дней	Число пациентов	Средняя длительность новых эпизодов боли, (SD*)	Тест Манна-Уитни, р
Через 3 мес	9 (15 %)	2	2	4,22 (2,49)	0,362
		3	3		
		5	3		
		10	1		
Через 6 мес	16 (27 %)	1	6	2,56 (1,63)	
		2	2		
		3	5		
		5	2		
		6	1		

* стандартное отклонение

Таблица 2. Динамика изменения числа новых эпизодов боли между визитами

Период наблюдения	Число пациентов (%)		
	С улучшением (эпизоды прекратились)	Без изменений между 3 мес. и 6 мес. наблюдений	Новые эпизоды боли
3 и 6 мес.	8 (13 %)	37 (61 %): Нет эпизодов: 35 (58 %) Есть эпизоды: 2 (3 %)	15 (25 %)

дений, который составил 6 мес. (табл. 1, 2). Если быть более точными в оценке полученных результатов, то необходимо отметить, что новые эпизоды боли фиксировались, но их интенсивность и продолжительность были значительно менее выраженными, по сравнению с исходными показателями, и не требовали назначения НПВП. Эти данные являются свидетельством эффективности проведенного лечения и обнадеживают пациентов с болью в спине фактом наличия препаратов, которые могут гарантировать длительные временные периоды без боли и физических ограничений. И это хорошие новости для обширной категории пациентов с неспецифической болью в спине различной этиологии.

ВЫВОДЫ

Стабилизация гомеостаза клеточного матрикса хряща является предиктором эффективной терапии неспецифической боли в спине. Окислительный стресс участвует в процессе дегенерации МПД, нарушая равновесие ВКМ на молекулярном уровне, усугубляя клинические проявления патологии опорно-двигательного аппарата, которые чаще всего проявляют себя болевым синдромом в нижней части спины. Инъекционный хондропротектор комплексного действия АМБЕНЕ®БИО стабилизирует гомеостаз ВКМ, компенсируя деструктивное влияние ОС на МПД. Клиническая эффективность и безопасность препарата при боли в спине подтверждена в многочисленных исследованиях. Особое внимание необходимо обратить на такой показатель как длительность безрецидивного периода после проведенного лечения с включением в схемы терапии АМБЕНЕ®БИО. Данные одного из масштабных исследований последних лет подтверждают отсутствие значимых эпизодов боли на протяжении длительного периода наблюдений после курса лечения данным хондропротектором. Это позволяет рекомендовать АМБЕНЕ®БИО для более широкого применения препарата у пациентов с острой болью в спине для предотвращения хронизации болевого синдрома.



Литература

1. Manchikanti L. Epidemiology of low back pain. *PainPhysician*. 2000 (2) 3, 167–92.
2. Chenot J.-F., Greitemann B., Kladny B., Petzke F., Pflingsten M., Schorr S. G. Non-specific low back pain. *DeutschesArzteblattInternational*. 2017;114 (51-52):883–890.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Амбене Био.
4. F. Legendre et al. Chondroitin sulfate modulation of matrix and inflammatory gene expression in IL-1 β -stimulated chondrocytes — study in hypoxic alginate bead cultures Osteoarthritis and Car.
5. P. S. Chan, J. P. Caron, G. J. Rosa, M. W. Orth Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E2 in articular cartilage explants Osteoarthritis Cartilage, 13 (2005), pp. 387–394.
6. Abdelhamid Liacini et al. Inhibition of interleukin-1-stimulated MAP kinases, activating protein-1 (AP-1) and nuclear factor kappa B (NF- κ B) transcription factors down-regulates matrix metalloproteinase gene expression in articular chondrocytes *Matrix Biology*, Volume 21, Issue 3, April 2002, Pages 251–262.
7. Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Круговых Н. Ф., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты — М.: «Слово», 2006. — 556 с.
8. Li Yanrun, Chen Lu, Gao Yu, Zou Xuenong, Wei Fuxin. Oxidative Stress and Intervertebral Disc Degeneration: Pathophysiology, Signaling Pathway, and Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022 Oct 10;2022:1984742.
9. Нормативная документация: Фармакопейная статья на субстанцию — жидкость «Биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы».
10. Rahal A., Kumar A., Singh V., et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed Research International*. 2014;2014:19.
11. Giorgio M., Trinei M., Migliaccio E., Pelicci P. G. Hydrogen peroxide: a metabolic by-product or a common mediator of ageing signals? *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2007;8 (9):722–728.
12. Balaban R. S., Nemoto S., Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*. 2005;120 (4):483–495.
13. Gruber H. E., Watts J. A., Hoelscher G. L., et al. Mitochondrial gene expression in the human annulus: in vivo data from annulus cells and selectively harvested senescent annulus cells. *The Spine Journal*. 2011;11 (8):782–791.
14. Hou G., Lu H., Chen M., Yao H., Zhao H. Oxidative stress participates in age-related changes in rat lumbar intervertebral discs. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2014;59 (3):665–669.
15. Vergroesen P. P. A., Kingma I., Emanuel K. S., et al. Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: a vicious circle. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015;23 (7):1057–1070.
16. Kang L., Xiang Q., Zhan S., et al. Restoration of autophagic flux rescues oxidative damage and mitochondrial dysfunction to protect against intervertebral disc degeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:27.
17. Suzuki S., Fujita N., Hosogane N., et al. Excessive reactive oxygen species are therapeutic targets for intervertebral disc degeneration. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17 (1):p. 316.
18. Patrick du Souich. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol-Ther*. 2014 Jun;142 (3):362–74.
19. Хайбуллина Д. Х., Максимов Ю. Н. Современные возможности терапии неспецифической боли в нижней части спины. *Клиницист*. 2023 (3), том 17, 12–20.
20. Шишкина Е. С. Боль в спине: есть ли решение? Лечащий врач. 2023 (12), том 26, 3–8.
21. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины. РНМОТ, 2023.
22. Данилов Ан. Б., Шугурова И. М. Роль инъекционного хондропротектора комплексного действия в терапии хронической неспецифической боли в спине по результатам открытого проспективного многоцентрового исследования. *Manage Pain*, 2024, № 4, 50–57.

ИНЪЕКЦИОННЫЙ ХОНДРОПРОТЕКТОР

АМБЕНЕ® БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



СКОРАЯ ПОМОЩЬ

КОКСАРТРОЗ. ГОНАРТРОЗ. СПОНДИЛОАРТРОЗ

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

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



ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

ОСТЕОХОНДРОЗ. ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННОГО, ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВОВ И МЕЛКИХ СУСТАВОВ КИСТИ

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

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



ООО «ПРОМОМЕД ДМ»
129090, Москва, проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
8-495-640-25-28 www.promo-med.ru

Эффект агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 при остеоартрите: систематический обзор доклинических и клинических исследований

Реферативный перевод

Источник: Osteoarthritis and Cartilage Open 7 (2025) 100567. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2025.100567>

J. Cheng, T. Solomon, M. Estee, F. M. Cicuttini, Y. Z. Lim

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенная причина инвалидности во всем мире [1], а ожирение является важным модифицируемым фактором риска ОА коленного сустава (КС) [2, 3]. Развитие ОА представляет собой путь от здорового сустава до появления ранних симптомов и терминальной стадии заболевания, которая предполагает замену КС для уменьшения боли и восстановления функций [2]. Структурные изменения сустава, ассоциированные с ожирением, определяются еще до появления клинических симптомов ОА [2, 3]. Из этого следует, что борьба с ожирением — это важнейшее звено лечения ОА КС. Большинство клинических руководств рекомендуют снижение веса у пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов, которые имеют избыточный вес и страдают ожирением [4, 5]. Для выраженного уменьшения боли в колене необходимо снизить вес тела не менее чем на 10 %, а это чрезвычайно сложная задача для пациента [6, 7].

В настоящее время внимание медицинского сообщества обращено на фармакотерапевтические возможности снижения веса с помощью агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Агонисты ГПП-1 (инкретины) используются при лечении диабета, но также хорошо известны своим влиянием на снижение веса, приблизительно 15 % массы тела

в течение 12–24 месяцев [8, 9]. Есть данные, что лираглутид приводит к потере 6,4 % веса у людей с ожирением или избыточным весом с сопутствующими заболеваниями [10], а семаглутид — к потере 10,9 % веса за 6 месяцев [10]. Помимо метаболических эффектов, агонисты ГПП-1 оказывают кардио- и нейропротекторное действие [8, 9].

Появляются новые доказательства того, что агонисты ГПП-1 могут быть эффективны в улучшении результатов при лечении ОА, который больше не считается заболеванием «износа и разрыва» [2, 3, 11]. Доклинические исследования показали, что при ОА уровень провоспалительных цитокинов увеличивается в хряще, костях и синовиальной оболочке, способствуя прогрессированию заболевания [12–14]. Данные о противовоспалительном действии агонистов ГПП-1 [9] обосновывают разумность назначения этих препаратов при ОА, а учитывая плеiotропность их эффектов, применение ГПП-1 может стать принципиально новым и эффективным методом лечения этого мучительного заболевания. Цель этого обзора — анализ совокупности данных доклинических и клинических исследований влияния ГПП-1 на ОА [15].

МЕТОДЫ И СТРАТЕГИЯ ПОИСКА

Этот систематический обзор был проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Предпочти-

тельные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов) [16] и зарегистрирован в PROSPERO (CRD42024522782 и CRD42024522787).

Были проанализированы основные электронные базы данных (Ovid Medline, Embase и CINAHL) с момента их создания до 30 ноября 2024 года с использованием терминов и ключевых слов для выявления исследований, изучающих связь между применением агониста ГПП-1 и ОА. Поисковые термины включали «included «GLP-1 agonist» ИЛИ «albiglutide» ИЛИ «dulaglutide» ИЛИ «exenatide» ИЛИ «liraglutide» ИЛИ «lixisenatide» ИЛИ «semaglutide» ИЛИ «tirzepatide» И «arthritis» ИЛИ «arthropathy» ИЛИ «joint disease». Поиски были ограничены английским языком. Все списки литературы включенных статей и обзоров были просмотрены вручную для дальнейшего выявления потенциально релевантных исследований. Были включены доклинические и человеческие исследования: работы на клетках *in vitro* и на животных *in vivo* были классифицированы как «доклинические», а клинические исследования на людях — как «человеческие». Из трех основных электронных баз данных было отобрано 495 исследований.

Для доклинических исследований извлеченные данные включали: авторов, год публикации, дизайн исследования, тип модели артрита, характеристики животных (вид, пол, возраст и вес), количество животных в группе, источник клеток и фенотип, терапию агонистами ГПП-1 (название, дозировка, частота, продолжительность, путь введения), время первого введения препарата, время умерщвления животных, продолжительность наблюдения, показатели исходов и основные выводы. Для исследований на людях извлеченные данные включали: авторов, год публикации, дизайн исследования, популяцию исследования, исходные характеристики участников, тип артрита, вмешательство, показатели исходов и основные выводы.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Семь доклинических исследований оценивали влияние агонистов ГПП-1 на ОА [20–26]. В двух работах использовались как клеточные, так и животные модели [20, 23], в одном — только модель животных [24], а в четырех — только клеточная модель [21, 22, 25, 26] (табл. 1). Все доклинические исследования на животных проводились на молодых здоровых самцах мышей или крыс на стандартном инбрединговом генетическом фоне дикого типа [20, 23, 24] с моделью ОА, вызванного химическим [23, 24] или хирургическим путем [20]. В качестве клеточных культур использовали хондроциты КС, пораженного ОА [20–23, 25, 26].

Влияние агонистов ГПП-1 на структурные результаты

Потенциальное влияние агонистов ГПП-1 на структурные изменения или процессы, связанные со структурной патологией, оценивалось в шести работах [20–23, 25, 26] (табл. 1). В ходе клеточных исследований на хондроцитах колена человека, мышей или крыс было показано, что агонисты ГПП-1 оказывают структурно защитные эффекты, о чем свидетельствует их способность ослаблять катаболические разрушающие факторы [23, 26], одновременно усиливая анаболические процессы синтеза коллагена II типа и агреккана [20–22, 25, 26] в дозозависимом эффекте [20–23, 25]. Также были отмечены цитопротективные эффекты агонистов ГПП-1, выраженные в уменьшении выраженности апоптоза хондроцитов с улучшением их жизнеспособности [20, 26]. На животных моделях ОА КС у крыс, на фоне лираглутида, уменьшаются эрозии и разрушение хряща, снижается потеря протеогликана, наблюдается более низкий общий балл синовиита [20, 23].

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ ГПП-1 НА ИММУНОМОДУЛЯЦИЮ

Влияние агонистов ГПП-1 на иммуномодуляцию оценивалось в семи исследованиях [21–26] (табл. 1). В шести работах на клетках и одном исследовании на животных было показано, что агонисты ГПП-1 последовательно подавляют экспрессию провоспалительных цитокинов, так что уровни интерлейкина (ИЛ) — 1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и хемокинов (MCP-1) были значительно снижены в хондроцитах, хрящах или синовиальных тканях, обработанных агонистами ГПП-1, независимо от типа клеток, с дозозависимым эффектом [21–23, 25] (табл. 1). Кроме того, внутриклеточные активные формы кислорода (АФК), действующие как воспалительный медиатор и способствующие деградации суставного внеклеточного матрикса, приводя к разрушению коллагеновой ткани в суставном хряще, последовательно снижались при воздействии агониста ГПП-1 [21, 22, 25].

Влияние агонистов ГПП-1 на боль

Было проведено одно исследование на животных, продемонстрировавшее анальгетический эффект агониста ГПП-1 (лираглутида) при ОА, в котором было показано, что лираглутид уменьшает боль у мышей с ОА, у которых под действием препарата наблюдался более высокий порог отдергивания лапы в ответ на механическую стимуляцию, причем этот показатель зависел от дозы, независимо от продолжительности введения лираглутида (краткосрочное, 10-дневное, или долгосрочное, 14-дневное) [23].

Таблица 1. Влияние агонистов ГПП-1 на структурные изменения, иммуномодуляцию и симптомы в доклинических исследованиях*

Автор	Фенотип клетки/ Животное	Способ введения ГПП-1 и тип ГПП-1	Основные выводы	Дозозависимый эффект	Изменение веса
Структурный эффект					
Клеточные исследования					
Zhang 2024 [26]	Хондроциты коленного сустава крыс (OA)		↓ катаболические факторы (ММП-1, ММП-3, ММП-13, ADAMTS-4 и ADAMTS-5) ↑ Коллаген II ↑ агрекан ↓ апоптоз хондроцитов (каспаза 3)		
Meunier 2022 [23]	Хондроцит коленного сустава мыши (OA)		↓ катаболические факторы и активность в хондрокитах (ММП-3, ММП-13, ГАГ)	Да	
Li 2020 [21]	Хондроциты человека SW1353 (OA)		↓ ПГЕ2 и ЦОГ-2 ↓ Белки, разрушающие ВКМ (ММП-3, ММП-13) ↑ коллаген II типа ↑ агрекан	Да	
Mei 2019 [22]	Хондроциты человека (OA)		↓ Белки, разрушающие ВКМ (ММП-3, ММП-13, ADAMTS-4 и ADAMTS-5) ↑ коллаген типа II ↑ агрекан	Да	
Tong 2019 [25]	Хондроциты коленного сустава человека (OA)		↓ Белки, разрушающие ВКМ (ММП-3, ММП-13, ADAMTS-4 и ADAMTS-5) ↑ коллаген типа II ↑ агрекан	Да	
Chen 2018 [20]	Хондроцит коленного сустава крысы (OA)		↓ белки стресса ЭР (CHOP, каспаза 12, PDI, GRP78) ↓ проапоптотический белок (активированная каспаза 3, Bax) ↑ антиапоптотические белки (Bcl-2) ↑ жизнеспособность хондроцитов ↑ белок ВКМ коллаген II ↓ белок, разрушающий ВКМ (ММП-3)	Да	
Исследования на животных					
Meunier 2022 [23]	Мыши	Внутрисуставной лираглутид	↓ общий балл синовита		Потеря веса
Chen 2018 [20]	Крысы	Лираглутид подкожно	↓ разрушение хряща (более низкие баллы OARSI) ↓ CHOP (белок стресса ЭР)		
Иммуномодулирующий эффект					
Клеточные исследования					
Zhang 2024 [26]	Хондроциты коленного сустава крыс (OA)		↓ провоспалительные цитокины (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α)		
Meunier 2022 [23]	Хондроцит коленного сустава мыши (OA)		↓ провоспалительные цитокины (iNOS, ЦОГ-2, ФНО-α) в хондрокитах	Да	
Li 2020 [21]	Хондроциты человека SW1353 (OA)		↓ провоспалительные цитокины и хемокины (ИЛ-6, ИЛ-8 и MCP-1) ↓ АФК	Да	
Mei 2019 [22]	Хондроциты человека (OA)		↓ АФК ↓ NOX-4 ↓ провоспалительные цитокины (ИЛ-6 и MCP-1)	Да	
Tong 2019 [25]	Хондроциты коленного сустава человека (OA)		↓ провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1β) ↓ АФК	Да	

Автор	Фенотип клетки/ Животное	Способ введения ГПП-1 и тип ГПП-1	Основные выводы	Дозозависимый эффект	Изменение веса
Chen 2018 [20]	Хондроцит коленного сустава крысы (ОА)		↓ активация воспалительных цитокинов, связанных с NF-κB (p-IκBα, p65, ФНО-α, ИЛ-6)		
Исследования на животных					
Que 2019 [24]	Крысы	Лираглутид подкожно	↓ провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β) в хрящевой ткани		Потеря веса
Обезболивающий эффект					
Исследования на животных					
Meunier 2022 [23]	Мыши	Внутрисуставной лираглутид	↓ боль (↑ PWT)	Да	

* Сокращение: ГПП-1: глюкогоноподобный пептид-1, ADAMTS: Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина, SHOR: белок, гомологичный белку, связывающему энхансер CCAAT, ЦОГ-2: циклооксигеназа-2, ВКМ: внеклеточный матрикс, ЭР: эндоплазматический ретикулум, ГАГ: глюкозаминогликаны, GRP78: белок, регулируемый глюкозой, 78 кДа, HMG-1: белок группы 1 с высокой подвижностью, IκBα: ингибитор гена полипептида ядерного фактора каппа в В-клетках альфа, ИЛ: интерлейкин, iNOS: индуцируемая синтаза оксида азота, MMP: матриксные металлопротеиназы, NF-κB: энхансер цепи каппа ядерного фактора активированных В-клеток, NOX-4: никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза-4, ОА: остеоартрит, OARS: Международная категория Общества по исследованию остеоартрита, PDI: протеиндисульфидизомераза, ПГЕ2: простагландин E2, PWT: порог отдергивания лапы, p65: фактор транскрипции p65, RA: ревматоидный артрит, АФК: активные формы кислорода, ФНО: фактор некроза опухоли, MCP-1: моноцитарный хемотаксический белок-1.

Молекулярные механизмы влияния агонистов ГПП-1 на ОА

В пяти исследованиях оценивались основные клеточные и молекулярные механизмы, посредством которых агонисты ГПП-1 модулируют ОА [20–22, 24, 25] (табл. 2). В целом, доклинические исследования показали, что благоприятные эффекты агонистов ГПП-1 при ОА в первую очередь опосредованы ингибированием активации пути NF-κB [21, 22, 25]. Кроме того, были получены данные, которые позволяют предположить, что агонисты ГПП-1 подавляют активацию некоторых клеточных реакций на стресс и воспаление, включая путь митоген-активируемой протеинкиназы p38 (МАПК) [25] и путь белка, связывающего элемент ответа протеинкиназы А (ПКА) / циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) [24], что приводит к последующим противовоспалительным эффектам.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено 4 исследования по оценке эффекта агонистов ГПП-1 при ОА у людей: одно когортное (Shanghai Osteoarthritis Cohort –SOC, Китай) [15]; один постфактумный анализ рандомизированного контролируемого исследования (Дания) [27] и два рандомизированных контролируемых исследования [28, 29], одно из которых было проведено в Дании [28], а другое было многоцентровым и проводилось в 11 странах (исследование эффекта лечения семаглутидом у людей с ожирением — STEP) [29].

Участники постфактумного анализа были набраны из рандомизированного контролируемого исследования для определения эффективности и безопас-

ности лираглутида у пациентов с избыточным весом или ожирением и ОА КС [27]. В каждом из 4 исследований с участием людей было более 100 участников [15, 27–29], при этом наибольшее количество пациентов (n = 1807) было в когортном исследовании SOC. Изучались преимущественно женщины (65–81,6 %), средний возраст которых был в диапазоне от 56 до 60,7 лет [15, 27–29].

В отличие от участников из группы SOC, где все пациенты страдали диабетом, только 10,6 % пациентов из пост-анализа РКИ Bartholdy [27] имели сопутствующий диабет. Хотя процент участников с диабетом не сообщался, из клинических испытаний исключались больные с диабетом 1-го и 2-го типов, принимавшие другие сахароснижающие препараты, помимо метформина [28, 29].

Во всех 4 исследованиях с участием людей оценивалось влияние агонистов ГПП-1 на симптоматический и рентгенологически подтвержденный ОА КС. Хотя в 3 исследованиях диагноз ОА КС ставился на основании критериев Американской коллегии ревматологов [27–29], в когорте SOC диагноз ОА КС ставили ортопеды и/или специалисты по спортивной медицине [15]. Во всех 4 исследованиях диагноз был подтвержден рентгенологически, включая участников с ОА КС 1–3 степени по Келлгрэну и Лоуренсу [15, 27–29].

В когорте SOC агонисты ГПП-1 были назначены для лечения диабета, и, что примечательно, исследование исключило участников, которые получали агонисты ГПП-1 менее 2 лет [15]. Напротив, участники в постфактумном анализе были из той же когорты, что и в клиническом исследовании, где агонист

Таблица 2. Молекулярные пути действия агонистов ГПП-1 при остеоартрите в доклинических исследованиях*

Автор	Фенотип клетки/Животное	Основные выводы	Дозозависимый эффект
Клеточные исследования			
Li 2020 [21]	Хондроциты человека SW1353 (OA)	↓ ядерная транслокация p65 ↓ активация NF-κB	Да
Mei 2019 [22]	Хондроциты человека (OA)	↓ активация NF-κB	Да
Tong 2019 [25]	Хондроциты коленного сустава человека (OA)	↓ p-р38 ↓ ядерная транслокация p65 ↓ активация NF-κB	Да
Chen 2018 [20]	Хондроцит коленного сустава крысы	↑ ГПП-1Р в дегенеративных хондроцитах хряща ↑ Сигнализация PI3K/Akt в хондроцитах	Да
Исследования на животных			
Que 2019 [24]	Крысы (OA)	↑ Путь PKA/CREB ↑ ГПП-1Р в хряще	

* Сокращение: CREB: белок, связывающий элемент ответа циклического аденозинмонофосфата, ГПП-1Р: рецептор глюкагоноподобного пептида-1, IκBα: ингибитор гена полипептида ядерного фактора легкой каппа в В-клетках альфа, JNK: N-концевые киназы c-Jun, NF-κB: энхансер цепи легкой каппа ядерного фактора активированных В-клеток, OA: остеоартрит, PI3K/Akt: фосфоинозитид-3-киназа, PKA: протеинкиназа A, p-р38 MAPK: фосфорилированная р38 митоген-активируемая протеинкиназа, p65: фактор транскрипции p65, RA: ревматоидный артрит.

Таблица 3. Влияние агонистов ГПП-1 на структурные изменения и симптомы в клинических исследованиях

Автор/Исследование	Тип OA	Основные выводы
Структурный эффект		
Zhu 2023 [15] Когортное исследование	Колено	Пациенты, принимающие агонисты ГПП-1, реже подвергались хирургическому вмешательству на КС (включая тотальное эндопротезирование, однокамерное эндопротезирование, артроскопические процедуры и высокую остеотомию большеберцовой кости) по сравнению с пациентами, не принимающими агонисты ГПП-1, что в основном было обусловлено снижением веса. У пациентов, принимающих агонисты ГПП-1, по данным МРТ, скорость потери хряща в медиальном бедренно-большеберцовом суставе была значительно ниже, чем у пациентов, не принимающих агонисты ГПП-1
Симптоматический эффект		
Bliddal 2024 [29] РКИ	Колено	Семаглутид значительно уменьшил боль, связанную с OA КС, и снизил массу тела, а также был связан с улучшением физической функции по сравнению с плацебо в течение 68 недель
Zhu 2023 [15] Когортное исследование	Колено	У пациентов, принимающих агонисты ГПП-1, наблюдались более низкие общие показатели по шкале WOMAC и шкале боли, а также им требовалось меньше внутрисуставных инъекций стероидов по сравнению с пациентами, не принимающими агонисты ГПП-1
Bartholdy 2022 [27] Пост-анализ РКИ	Колено	У группы, принимавшей агонисты ГПП-1, средний балл функции KOOS улучшился по сравнению с группой, принимавшей плацебо, однако различий между группами по изменению физической активности за 1 год не наблюдалось
Gudbergesen 2021 [28] РКИ	Колено	Лираглутид не оказал никакого влияния на боль в колене (различий между группами по шкале KOOS по шкале боли не наблюдалось), несмотря на большую потерю веса в группе лечения по сравнению с группой плацебо

Сокращение: ГПП-1: глюкагоноподобный пептид-1, KOOS: Оценка исходов травмы колена и остеоартрита, OA КС: остеоартрит коленного сустава, МРТ: Магнитно-резонансная томография, РКИ: Рандомизированное контролируемое исследование, WOMAC: Индекс остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера.

ГПП-1 (лираглутид) использовался для оценки его влияния на массу тела и боль у пациентов с ОА КС, которые имели избыточный вес или ожирение. Важно отметить, что в этом клиническом исследовании все участники прошли 8-недельный подготовительный период с интенсивным диетическим вмешательством для достижения минимальной потери веса 5 % массы тела [28]. Многоцентровое РКИ оценивало семаглутид у лиц с ожирением и остеоартритом коленного сустава [29].

В когорте SOC первичным критерием эффективности была частота любых хирургических вмешательств на КС в течение 6-летнего периода [15]. Вторичные результаты этого когортного исследования SOC включали использование анальгетиков, число внутрисуставных инъекций, индекс ОА Университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC), а также данные MPT об изменении толщины хряща медиального бедренно-большеберцового сустава. Основным результатом анализа по Bartholdy было изменение физической активности (мин/день) через 1 год, оцениваемое с помощью акселерометра. Физическая функция определялась по валидированному опроснику и Шкале исходов травмы колена и остеоартрита (KOOS), на исходном уровне и в конце исследования [27]. Напротив, Gudbergesen в своем клиническом исследовании оценивал изменения массы тела и подшкалу боли KOOS с 0 по 52 неделю как сопутствующие первичные результаты [28]. Основным результатом многоцентрового РКИ (STEP 9) было процентное изменение массы тела и изменение оценки боли WOMAC от исходного уровня до 68 недель, с оценкой физической функции в качестве вторичного результата. Ни одно исследование на людях не оценивало иммуномодулирующее действие агонистов ГПП-1 при ОА.

Влияние агонистов ГПП-1 на структурные результаты

В когортном исследовании SOC оценивалось влияние агонистов ГПП-1 на структурную прогрессию (табл. 3) [15]. Помимо значительно более низких показателей скорости потери хряща медиального бедренно-большеберцового сустава по данным MPT, на фоне применения агонистов ГПП-1 продемонстрировано снижение частоты хирургических операций на колене (1,7 % vs 5,9 %, $p = 0,014$), в основном за счет снижения веса (снижение на 32,1 %) [15], по сравнению с лицами, не использующими агонисты.

Влияние агонистов ГПП-1 на симптомы

Все 4 исследования на людях оценивали симптоматическое действие агонистов ГПП-1 на ОА [15, 27–29], преимущественно на их анальгезирующее

действие [15, 28, 29]. Исследование SOC показало, что у пациентов, применяющих агонисты ГПП-1, более низкие общие баллы по шкале WOMAC и боли (разница между группами 3,37 по шкале WOMAC от 0 до 100, $p = 0,007$), поэтому им требовалось меньшее количество внутрисуставных инъекций стероидов по сравнению с больными, не использующими агонисты ГПП-1. Полученные результаты показали численное, но не статистически значимое снижение применения анальгетиков [15]. РКИ с лираглутидом не оказал значимого эффекта на боль в колене, оцененную по шкале боли KOOS, несмотря на большую потерю веса на 3,9 кг в группе лечения по сравнению с группой плацебо [28]. В постфактумном анализе, несмотря на лучший результат по массе тела, где участники в группе лираглутида потеряли на 4,1 кг больше, чем в группе плацебо, и был продемонстрирован рост среднего показателя функции KOOS, лираглутид не вызвал изменений физической активности у пациентов с ОА КС в течение 12 месяцев [27]. В отличие от работы с лираглутидом, исследование STEP 9 показало, что семаглутид, по сравнению с плацебо, привел к снижению боли на 14,1 % ($p < 0,001$) у больных с ОА КС от умеренной до тяжелой степени [29]. По сравнению с плацебо, у пациентов, принимавших семаглутид, также наблюдалось значительное снижение массы тела на 10,5 %, а также улучшение физической функции в течение 68 недель [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты доклинических исследований на клеточных моделях и животных показали, что агонисты ГПП-1 оказывают хондропротективное и иммуномодулирующее действие при ОА с дозозависимым эффектом, что обусловлено, в первую очередь, ингибированием активации NF-κB. Исследования с участием людей также подтвердили потенциальный анальгетический эффект агонистов ГПП-1 при ОА. Применение агонистов ГПП-1 при ожирении относительно новое направление в терапии, опыт их применения на сегодняшний день менее 10 лет. Но на основании уже имеющихся данных, можно с уверенностью утверждать, что агонисты ГПП-1 обладают ценным терапевтическим потенциалом для лечения ОА.



Литература

1. Steinmetz J. D., Culbreth G. T., Haile L. M., Rafferty Q., Lo J., Fukutaki K. G., et al. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023;5: e508 – e522
2. Mahmoudian A., Lohmander L. S., Mobasheri A., Englund M., Luyten F. P. Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee – time for action. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021;17:621–632
3. Sharma L. Osteoarthritis of the knee. *N. Engl. J. Med*. 2021;384:51–59
4. Brophy R. H., Fillingham Y. A. AAOS clinical practice guideline summary: management of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty), third edition. *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2022;30: e721 – e729

Комментарий главного редактора

Ожирение в настоящее время является главным изменяемым фактором риска для развития остеоартрита коленного сустава (ОА КС). Избыточный вес увеличивает механическую нагрузку на коленные суставы в 4–5 раз, при этом доказано, что каждый 1 % снижения массы тела улучшает функцию при ОА КС на 2 %. Исследование STEP 9 убедительно доказало преимущество семаглутида 2,4 мг по сравнению с плацебо в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышенной физической активности у пациентов с ожирением и ОА КС в изменении массы тела и снижении болевого синдрома, связанного с ОА КС, от исходного уровня к 68-й неделе. У больных с ожирением и ОА КС было показано не только клинически значимое снижение болевого синдрома на 42 балла, но также и улучшение функционального состояния за счет снижения скованности и боли, что позволило значимо снизить потребление приема обезболивающих препаратов и улучшить мобильность, повседневную активность и общее качество жизни пациентов.

Семаглутид (2,4 мг) может быть отнесен к препаратам первой линии в терапии ожирения за счет не только выраженного снижения массы тела, преимущественно за счет висцеральной жировой ткани, но и длительного удержания достигнутого результата, снижения системного воспаления и восстановления метаболического здоровья.

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

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

- Kolasinski S. L., Neogi T., Hochberg M. C., Oatis C., Guyatt G., Block J., et al. 2019 American College of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.* 2020;72:149–162
- Messier S. P., Resnik A. E., Beavers D. P., Mihalko S. L., Miller G. D., Nicklas B. J., et al. Intentional weight loss in overweight and obese patients with knee osteoarthritis: is more better? *Arthritis Care Res.* 2018;70:1569–1575
- Daugaard C. L., Hangaard S., Bartels E. M., Gudbergesen H., Christensen R., Bliddal H., et al. The effects of weight loss on imaging outcomes in osteoarthritis of the hip or knee in people who are overweight or obese: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28:10–21
- Lincoff A. M., Brown-Frandsen K., Colhoun H. M., Deanfield J., Emerson S. S., Esbjerg S., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2023;389:2221–2232
- Zhao X., Wang M., Wen Z., Lu Z., Cui L., Fu C., et al. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Front. Endocrinol.* 2021;12
- Rubino D. M., Greenway F. L., Khalid U., O'Neil P. M., Rosenstock J., Sørrig R., et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327:138–150
- Monira Hussain S., Wang Y., Cicuttini F. M., Simpson J. A., Giles G. G., Graves S., et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014;43:429–436
- Li H., Ding X., Terkeltaub R., Lin H., Zhang Y., Zhou B., et al. Exploration of metformin as novel therapy for osteoarthritis: preventing cartilage degeneration and reducing pain behavior. *Arthritis Res. Ther.* 2020;22:34
- Li J., Zhang B., Liu W. X., Lu K., Pan H., Wang T., et al. Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signalling. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:635–645
- Lim Y. Z., Wang Y., Estee M., Abidi J., Udaya Kumar M., Hussain S. M., et al. Metformin as a potential disease-modifying drug in osteoarthritis: a systematic review of pre-clinical and human studies. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30:1434–1442
- Zhu H., Zhou L., Wang Q., Cai Q., Yang F., Jin H., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a disease-modifying therapy for knee osteoarthritis mediated by weight loss: findings from the Shanghai Osteoarthritis Cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2023;82:1218–1226
- Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C., Mulrow C. D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372
- Sterne J. A. C., Savović J., Page M. J., Elbers R. G., Blencowe N. S., Boutron I., et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366
- Sterne J. A., Hernán M. A., Reeves B. C., Savović J., Berkman N. D., Viswanathan M., et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355
- Hooijmans C. R., Rovers M. M., de Vries R. B., Leenaars M., Ritskes-Hoitinga M., Langendam M. W. SYRCL: a risk of bias tool for animal studies. *BMC Med. Res. Methodol.* 2014;14:43
- Chen J., Xie J. J., Shi K. S., Gu Y. T., Wu C. C., Xuan J., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and the associated inflammatory response in chondrocytes and the progression of osteoarthritis in rat. *Cell Death Dis.* 2018;9:212
- Li H., Chen J., Li B., Fang X. The protective effects of dulaglutide against advanced glycation end products (AGEs) – induced degradation of type II collagen and aggrecan in human SW1353 chondrocytes. *Chem. Biol. Interact.* 2020;322
- Mei J., Sun J., Wu J., Zheng X. Liraglutide suppresses TNF- α -induced degradation of extracellular matrix in human chondrocytes: a therapeutic implication in osteoarthritis. *Am. J. Tourism Res.* 2019;11 (8):4800–4808
- Meurot C., Martin C., Sudre L., Breton J., Bougault C., Rattenbach R., et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, exerts analgesic, anti-inflammatory and anti-degradative actions in osteoarthritis. *Sci. Rep.* 2022;12:1567
- Que Q., Guo X., Zhan L., Chen S., Zhang Z., Ni X., et al. The GLP-1 agonist, liraglutide, ameliorates inflammation through the activation of the PKA/CREB pathway in a rat model of knee osteoarthritis. *J. Inflamm.* 2019;16:13
- Tong C., Liang H., Liu X., Yuan B., Xue B., Tong Z., et al. The protective effects of exenatide against AGEs-induced articular matrix degradation in human primary chondrocytes. *Am. J. Tourism Res.* 2019;11 (4):2081–2089
- Zhang X., Jiang J., Xu J., Chen J., Gu Y., Wu G. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, ameliorates inflammation and apoptosis via inhibition of receptor for advanced glycation end products signaling in AGEs induced chondrocytes. *BMC Musculoskel. Disord.* 2024;25:601
- Bartholdy C., Overgaard A., Gudbergesen H., Bliddal H., Kristensen L. E., Henriksen M. Changes in physical activity during a one-year weight loss trial with liraglutide vs placebo in participants with knee osteoarthritis: secondary analyses of a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartil.* 2022;4
- Gudbergesen H., Overgaard A., Henriksen M., Waehrens E. E., Bliddal H., Christensen R., et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021;113:314–323
- Bliddal H., Bays H., Czernichow S., Uddén Hemmingsson J., Hjelmæth J., Hoffmann Morville T., et al. Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.* 2024;391:1573–1583

Велгия® ЭКО

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

Чистая формула
ГАРМОНИЧНОГО СНИЖЕНИЯ ВЕСА



4 автоинжектора | 1 месяц



- ✔ Способствует клинически значимому и устойчивому снижению массы тела¹
- ✔ Инновационная система доставки – автоинжектор для интуитивно-понятного и удобного применения²
- ✔ Отсутствие консервантов в составе помогает снизить риски побочных реакций³
- ✔ Оригинальная технология синтеза и очистки субстанции семаглутида⁴



1. ОХЛП Велгия Велгия® эко ЛП-№(010345)-(PG-RU) от 28.05.2025)

2. Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Измайлова М.Я. Современные представления о плейотропных эффектах семаглутида в широкой популяции пациентов. Терапия. 2025;11(3):145–154. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2025.3.145-154>

3. Отчет Европейского агентства лекарственных средств (EMA), Benzyl alcohol and benzoic acid group used as excipients EMA/CHMP/272866/2013

4. А.С. Аметов Сравнительное исследование фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата для лечения ожирения на основе семаглутида. Фармация и фармакология. 2024;12(3):231-246. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-3-231-246

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Неденатурированный коллаген II типа: клиническая значимость и терапевтический потенциал

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеoarтрит (ОА) является наиболее распространенной формой артропатии и ведущей причиной хронической боли, функциональных ограничений и инвалидизации среди взрослого населения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, от symptomatic ОА страдает около 10 % мужчин и 18 % женщин старше 60 лет, а глобальная распространенность заболевания продолжает неуклонно расти в связи с постарением популяции и эпидемией ожирения [1, 8]. ОА представляет собой не только медицинскую, но и масштабную социально-экономическую проблему, обуславливая значительные прямые затраты на лечение (медикаментозная терапия, эндопротезирование) и не прямые потери, связанные со снижением производительности труда и необходимостью ухода за больными [1, 8].

В основе патогенеза ОА лежит сложный многокомпонентный процесс, затрагивающий все структуры сустава: прогрессирующая дегенерация суставного хряща, ремоделирование субхондральной кости, синовит, а также изменения в связках и периапарткулярных мышцах. Современные представления отвергают упрощенный взгляд на ОА как на исключительно «дегенеративное» заболевание, подчеркивая ключевую роль хронического слабовыраженного иммуновоспалительного процесса, в котором задействованы провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α), хемокины и матриксные протеиназы, приводящие к разрушению внеклеточного матрикса [1, 8].

Современные терапевтические стратегии ведения пациентов с ОА направлены преимущественно на купирование симптомов. «Золотым стандартом» симптоматической терапии являются нестероидные

противовоспалительные препараты (НПВП) и простые анальгетики (парацетамол). Однако их длительное применение сопряжено с серьезными рисками, включая гастро-, нефро- и кардиотоксичность. Опиоидные анальгетики, в свою очередь, несут высокий риск развития зависимости и других нежелательных явлений (НЯ). Внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов или препаратов гиалуроновой кислоты предлагают временное облегчение, но их эффект носит преходящий характер, и они не влияют на прогрессирование заболевания.

В связи с этим, особый интерес представляют средства, способные не только уменьшать симптомы, но и потенциально модифицировать течение болезни — так называемые симптом-модифицирующие препараты замедленного действия (SYSADOA). К ним традиционно относят глюкозамин, хондроитин сульфат и диацереин. Несмотря на их широкое применение, доказательная база остается противоречивой, а результаты крупных метаанализов демонстрируют, в лучшем случае, умеренный и не всегда предсказуемый эффект. Это диктует необходимость поиска новых, более эффективных и безопасных терапевтических решений.

ЭВОЛЮЦИЯ SYSADOA: ОТ «СТРОИТЕЛЬНОГО МАТЕРИАЛА» К ИММУНОМОДУЛЯЦИИ

Исторически первое поколение SYSADOA (глюкозамин, хондроитин) разрабатывалось исходя из концепции обеспечения хондроцитов субстратом для синтеза протеогликанов и коллагена. Однако растущее понимание роли иммуновоспалительного компонента в патогенезе ОА сместило фокус исследований в сторону средств, способных влиять на патологические иммунные процессы в суставе.

В этом контексте неденатурированный коллаген II типа (НК-II) представляет собой инновационный подход, основанный на фундаментальном иммунологическом феномене оральной толерантности [11]. В отличие от гидролизованного коллагена, который действует как источник аминокислот, НК-II представляет собой белок с сохраненной нативной трехспиральной структурой, который в низких дозах действует как сигнальная молекула, перепрограммирующая иммунный ответ и подавляющая воспаление в суставе.

НЕДЕНАТУРИРОВАННЫЙ КОЛЛАГЕН II ТИПА: НОВАЯ ПАРАДИГМА В ЛЕЧЕНИИ ОА

Коллаген II типа является доминирующим структурным белком внеклеточного матрикса гиалинового хряща, где составляет до 90–95 % от общего коллагенового пула и обеспечивает тканям прочность на растяжение и устойчивость к механическим нагрузкам. Как и все коллагены фибриллярного типа, молекула коллагена II типа представляет собой правостороннюю суперспираль, состоящую из трех идентичных полипептидных цепей $\alpha 1$ (II). Каждая цепь характеризуется уникальной аминокислотной последовательностью, с повторяющимися трипептидными мотивами (Гли-X-Y), где позиции X и Y часто заняты пролином и гидроксипролином соответственно. Именно гидроксипролин, образующийся в процессе посттрансляционной модификации, стабилизирует тройную спираль за счет образования водородных связей. Важнейшим аспектом, определяющим биологическую активность коллагена II типа, является его третичная структура. Неденатурированная (нативная) молекула сохраняет свою уникальную трехспиральную конформацию, которая содержит конформационные эпитопы (части макромолекулы), распознаваемые иммунной системой. Денатурация (в том числе гидролиз) разрушает эту третичную структуру, разворачивая цепь в случайный клубок, что приводит к утрате специфической иммуномодулирующей функции, сохраняя лишь нутритивную ценность как источника аминокислот.

ИММУНОГЕННОСТЬ КОЛЛАГЕНА II ТИПА: ОТ АУТОАНТИГЕНА К ИНСТРУМЕНТУ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Коллаген II типа в норме является секвестрированным аутоантигеном, скрытым от патрулирующих клеток иммунной системы в аваскулярной и аневральной среде хряща. Однако при патологических состояниях, таких как ревматоидный артрит (РА) и ОА, происходит деградация хрящевого матрикса, что приводит к высвобождению фрагментов коллагена II типа в синовиальное пространство. При ОА, который традиционно считался невоспалительным дегенератив-

ным заболеванием, также имеет место хроническое, хотя и менее выраженное иммунное воспаление. Активированные фрагментами матрикса синовиальные макрофаги и инфильтрирующие Т-лимфоциты вносят значительный вклад в прогрессирование заболевания через продукцию тех же провоспалительных цитокинов. Парадоксально, но тот самый антиген, который способен инициировать патологический процесс, при введении *per os* в нативной форме и в низкой дозе может индуцировать состояние иммунологической толерантности. Этот феномен лежит в основе механизма действия неденатурированного коллагена II типа.

ФЕНОМЕН ПЕРОРАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

Оральная толерантность — это состояние системной иммунной невосприимчивости к антигену, предварительно введенному через ротовую полость. Это физиологический механизм, предотвращающий развитие гиперчувствительности к многочисленным пищевым белкам и комменсальной микрофлоре кишечника. Исторически феномен был впервые задокументирован еще в 1911 году, однако его детальные молекулярные механизмы стали раскрываться лишь в последние десятилетия.

При пероральном поступлении НК-II происходит следующая последовательность событий (рис.) [11]:

Транспорт через М-клетки: Интактные трехспиральные молекулы НК-II устойчивы к протеолизу в желудке и верхних отделах кишечника. Они захватываются М-клетками и транспортируются в интактной форме в пейеровы бляшки.

Презентация антигена: Дендритные клетки (ДК) презентуют пептидные фрагменты коллагена II типа в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС II) наивным CD4+ Т-лимфоцитам.

Поляризация иммунного ответа: Критическим фактором является микроокружение в пейеровых бляшках. В отсутствие сильных сигналов опасности (таких как липополисахариды или провоспалительные цитокины) и под влиянием факторов, продуцируемых эпителиальными клетками (например, ретиноевой кислоты) и самими ДК (TGF- β , ретиноевая кислота), активация наивных Т-клеток приводит не к дифференцировке в провоспалительные Th1 или Th17, а к генерации регуляторных Т-клеток (Treg) с фенотипом CD4+CD25+FoxP3+. Попадая в воспаленную синовиальную оболочку при ОА или РА, антиген-специфические Treg, индуцированные НК-II, распознают фрагменты собственного коллагена II типа. Это приводит к локализованной супрессии провоспалительного ответа, снижению активности деструктивных ферментов (матриксных металлопротеиназ) и, как следствие, замедлению деградации хряща и уменьшению клинических симптомов.

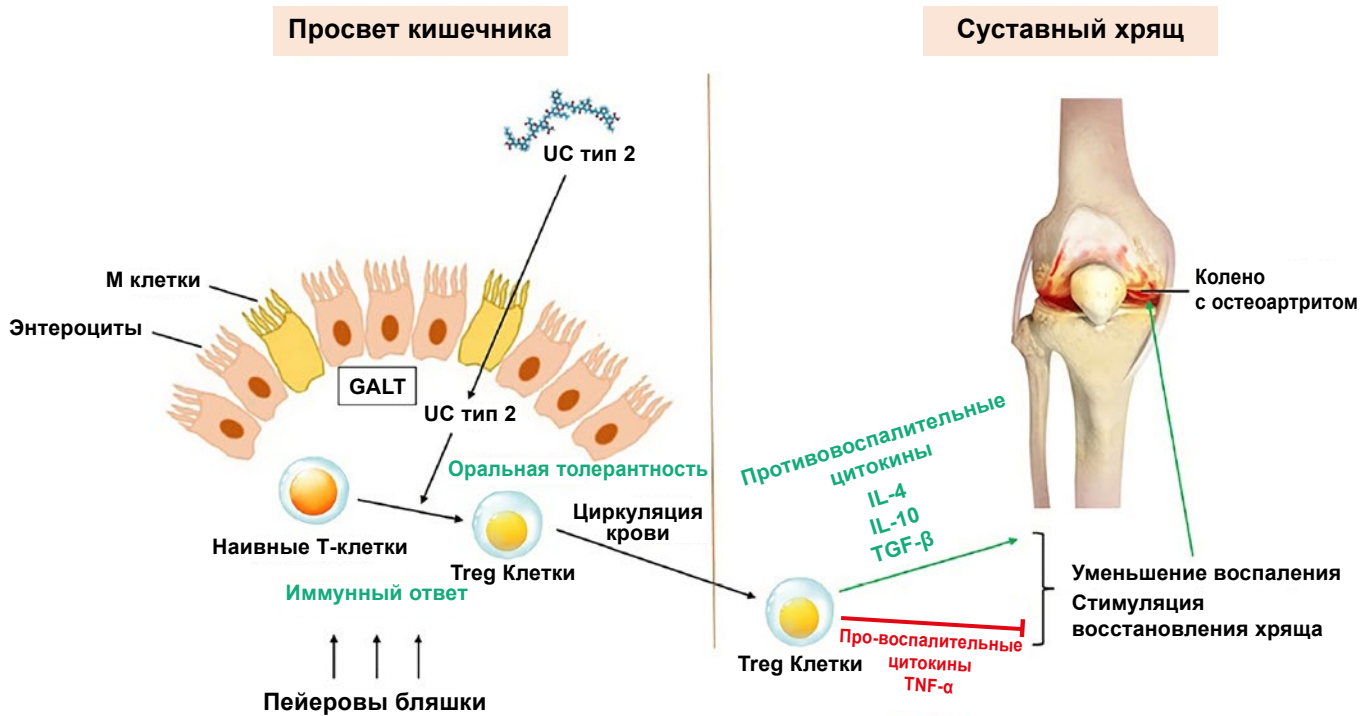


Рисунок. Механизм действия НК-II (Gupta A, Maffulli N, 2025)

ГИПОТЕЗА «GUT-JOINT AXIS» (ОСЬ «КИШЕЧНИК-СУСТАВ»)

Действие НК-II идеально вписывается в современную парадигму «оси кишечник-сустав». Согласно этой гипотезе, целостность и иммунный статус кишечного барьера напрямую влияют на системное воспаление и, в частности, на патологию суставов. Нарушение кишечного барьера («дырявый кишечник») может приводить к транслокации бактериальных продуктов (например, липополисахарида) в системный кровоток, что создает провоспалительный фон и потенцирует развитие артрита.

НК-II, индуцируя Treg в кишечнике, не только обеспечивает антиген-специфическую толерантность, но и способствует общему противовоспалительному микроокружению в слизистой оболочке кишечника. Это, в свою очередь, может способствовать укреплению кишечного барьера и снижению системной иммунной активации, оказывая дополнительный благоприятный эффект при хронических воспалительных артропатиях.

Таким образом, НК-II не является ни «строительным материалом» для хряща, ни классическим противовоспалительным препаратом. Его механизм действия основан на фундаментальном иммунологическом феномене — оральной толерантности. Сохраняя нативную трехспиральную конформацию, НК-II действует как сигнальная молекула, которая, попадая в лимфоидную ткань кишечника, перепрограммирует иммунный ответ, индуцируя

генерацию регуляторных Т-клеток. Эти клетки, мигрируя в суставы, подавляют хроническое воспаление и деструктивные процессы, ассоциированные с ОА и, потенциально, РА. Данный механизм принципиально отличает НК-II от денатурированных форм коллагена и объясняет его эффективность в низких дозах.

ОТЛИЧИЯ НК-II ОТ ГИДРОЛИЗОВАННОГО ДЕНАТУРИРОВАННОГО КОЛЛАГЕНА

Принципиальное отличие НК-II от его гидролизованного (денатурированного) аналога заключается в сохранении третичной трехспиральной конформации молекулы. Именно эта нативная структура содержит конформационные эпитопы, необходимые для взаимодействия с иммунной системой кишечника и индукции пероральной толерантности. Технологический процесс получения НК-II является критически важным звеном, определяющим его конечную биологическую активность. Любое значительное тепловое или химическое воздействие приводит к денатурации — разворачиванию спирали и утрате уникальных иммуномодулирующих свойств, превращая продукт в смесь пептидов и аминокислот, биологическая роль которых сводится к нутритивной поддержке. Чаще всего источником для получения НК-II служит хрящ куриной грудины.

Для клинической практики крайне важно понимать фундаментальные различия между этими двумя продуктами, которые часто ошибочно считаются

Таблица 1. Отличия неденатурированного коллагена II типа от гидролизованного денатурированного коллагена

	Неденатурированный коллаген II типа	Гидролизированный (денатурированный) коллаген
Структура	Сохранена нативная трехспиральная конформация	Разрушена; представляет собой смесь коротких пептидов и аминокислот (желатин)
Механизм действия	Иммуномодуляция через индукцию оральной толерантности (активация Treg)	Нутритивная поддержка: обеспечение хондроцитов субстратом для синтеза матрикса
Ключевая мишень	Иммунная система (пейеровы бляшки, Т-лимфоциты)	Хондроциты, фибробласты
Эффективная суточная доза	Низкая (40 мг). Является сигнальной молекулой	Высокая (обычно 10 000 мг). Является строительным материалом.
Доказательная база	Доказательства воздействия на иммунные механизмы воспаления и деструкции при остеоартрите	Доказательства противоречивы, в основном — поддержка синтеза матрикса <i>in vitro</i> и незначительный симптом-модифицирующий эффект <i>in vivo</i>
Биологическая роль	Восстановление иммунологической толерантности к собственному коллагену II типа	Снабжение организма глицином, пролином, гидроксипролином.

взаимозаменяемыми (табл. 1) [2–7] Понимание кардинальных различий между НК-II и гидролизированным коллагеном необходимо врачу для обоснованного выбора терапевтической стратегии: первый действует как регулятор иммунного ответа в низких дозах, в то время как второй представляет собой лишь нутритивную добавку, требующую применения в высоких дозах и обладающую сомнительной клинической эффективностью.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НК-II

Доклинические исследования предоставили убедительные доказательства в пользу гипотезы о механизме действия НК-II через индукцию оральной толерантности [2–11]:

1. Эффективность: НК-II продемонстрировал способность подавлять развитие и тяжесть артрита в релевантных экспериментальных моделях (CIA, MIA).

2. Иммунологический механизм: эффект опосредован активацией и пролиферацией регуляторных Т-лимфоцитов (CD4+CD25+FoxP3+), которые подавляют провоспалительный ответ.

3. Сдвиг цитокинового профиля: наблюдается устойчивое снижение уровней TNF- α , IL-1 β , IFN- γ и повышение уровня противовоспалительного TGF- β .

4. Структурная защита: гистологические данные подтверждают, что НК-II способен замедлять дегенерацию хряща и потерю протеогликанов.

5. Специфичность: биологическая активность строго зависит от сохранения нативной структуры коллагена; денатурированные формы неэффективны.

Эти данные, полученные *in vivo*, создали прочную научную основу для проведения рандомизированных контролируемых исследований у человека с целью оценки клинической эффективности и безопасности НК-II при ОА.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ У ЧЕЛОВЕКА

Убедительные данные доклинических исследований, продемонстрировавшие способность НК-II индуцировать оральную толерантность и подавлять артрит на моделях животных, стали основанием для проведения клинических исследований у человека [12–16]. Основной целью этих исследований была оценка симптом-модифицирующего эффекта НК-II у пациентов с ОА, а также документирование его профиля безопасности. Первые исследования на людях были направлены на подбор дозы и подтверждение базовой безопасности. В пилотном открытом исследовании (Bagchi и соавт., 2002) [9] приняли участие пациенты с РА. Им назначали НК-II в дозах от 0,05 до 10 мг/сут. Результаты показали, что даже минимальные дозы (0,1 мг) были способны вызывать положительную динамику: снижение числа болезненных и опухших суставов, уменьшение утренней скованности и улучшение функциональных показателей. Важным наблюдением стало отсутствие каких-либо серьезных НЯ, что подтвердило хороший профиль безопасности и позволило перейти к более масштабным и строгим исследованиям. На основе этих данных для последующих исследований была выбрана доза 40 мг/сут, показавшая оптимальный баланс эффективности и безопасности.

Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования (РКИ) при ОА

Сравнительное исследование Crowley и соавт. (2009) [10] было первым крупным РКИ, которое не только сравнивало НК-II с плацебо, но и напрямую противопоставило его стандартной комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата (Гл/ХС). Дизайн: 52 пациента с ОА коленных суставов были

рандомизированы на три группы: 1. НК-II (40 мг/сут, $n = 20$). 2. Комбинация глюкозамина (1500 мг) и хондроитина сульфата (1200 мг) в сутки ($n = 20$). 3. Плацебо ($n = 12$). Длительность: 90 дней. Основные конечные точки: изменения в индексе WOMAC (боль, скованность, функция) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) для оценки боли. Результаты: группа НК-II продемонстрировала статистически значимое превосходство над обеими другими группами. Снижение общего индекса WOMAC составило 33 % по сравнению с 14 % в группе плацебо и 22 % в группе Гл/ХС. По шкале ВАШ снижение боли в группе НК-II достигло 40 %, в то время как в группе плацебо — лишь 15,4 %. Особого внимания заслуживает анализ потребления «спасательных» анальгетиков (ибупрофен). К концу исследования потребность в ибупрофене в группе НК-II снизилась на 60 %, тогда как в группе Гл/ХС — только на 10 %, а в группе плацебо — возросла. Исследование впервые показало, что НК-II в низкой дозе (40 мг/сут) превосходит по эффективности не только плацебо, но и высокие дозы комбинации Гл/ХС.

Исследование Lugo и соавт. (2013, 2016) [13, 14] было направлено на дальнейшее подтверждение эффективности и безопасности дозы 40 мг/сут в более крупной когорте. Дизайн: 191 пациент с ОА коленных суставов был рандомизирован для приема НК-II (40 мг/сут) или плацебо в течение 180 дней. Основные конечные точки: Изменения в индексе WOMAC, оценка по ВАШ, время прохождения теста «Встань и иди» (Timed Up-and-Go Test), а также оценка качества жизни по опроснику SF-36. Результаты: через 90 дней группа НК-II показала достоверно большее улучшение по всем доменам индекса WOMAC по сравнению с плацебо. Разница была статистически значимой и продолжала нарастать к 180 дню исследования. По шкале ВАШ боль в группе НК-II уменьшилась на 42,5 % против 15,4 % в группе плацебо ($p < 0,01$). Значительное улучшение было отмечено в функциональных тестах и по шкалам физического компонента здоровья (PCS) опросника SF-36. Анализ безопасности не выявил различий в частоте НЯ между группой НК-II и плацебо. Все зарегистрированные НЯ были легкими и преходящими, в основном связанными с желудочно-кишечным дискомфортом, частота которого не отличалась от плацебо.

В другом РКИ в параллельных группах оценивалась эффективность и безопасность 12 недель регулярного приёма НК-II для суставной и двигательной функции у здоровых японских мужчин и женщин (в возрасте от 20 до 75 лет) [16]. Шестьдесят четыре участника были рандомизированы для получения НК-II (3,2 мг/сут) или плацебо в течение 12 последовательных недель. При оценке пассивного диапазона

движений в коленном суставе в группе НК-II наблюдалось значительное улучшение показателей «сгибания» и «угла сгибания (диапазона)» на 4, 8 и 12 неделях лечения. Результаты показывают, что НК-II безопасен и эффективен для улучшения гибкости и подвижности колена, уменьшения боли в колене и пояснице, а также улучшения двигательной функции.

Данные всех завершённых клинических исследований демонстрируют исключительно благоприятный профиль безопасности НК-II [13–16]. Частота НЯ в группах НК-II была сопоставима с плацебо и не носила дозозависимого характера. Подавляющее большинство зарегистрированных НЯ были легкими и преходящими. Наиболее часто сообщалось о неспецифическом желудочно-кишечном дискомфорте (легкая диспепсия), частота которого не отличалась от группы плацебо. Несмотря на источник (куриный хрящ), частота аллергических реакций была крайне низкой. Данных о клинически значимых лекарственных взаимодействиях на сегодняшний день не выявлено.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Убедительная доказательная база, демонстрирующая эффективность и безопасность НК-II позволяет интегрировать его в реальную клиническую практику в качестве средства управления симптомами ОА. Основным и наиболее изученным показанием для назначения НК-II является симптоматический ОА: ОА коленных, тазобедренных суставов и ОА кистей. Потенциальные показания (требующие дальнейшего изучения): РА (в качестве адъювантной терапии) и профилактика ОА у пациентов групп риска (спортсмены, лица с ожирением, посттравматический ОА).

На основании данных клинических исследований была установлена стандартная эффективная и безопасная доза для взрослых: 40 мг один раз в сутки. Для обеспечения оптимального взаимодействия с иммунной системой кишечника (пейеровыми бляшками) рекомендуется принимать капсулу натощак, как минимум за 30–60 минут до еды, запивая стаканом воды. Прием во время или после еды может снизить эффективность из-за потенциальной денатурации белка в кислой среде желудка и конкуренции с другими пищевыми антигенами. Длительность курса: клинически значимый эффект обычно развивается в течение 30–90 дней. Рекомендуется минимальный начальный курс продолжительностью 3 месяца. Для долгосрочного контроля симптомов возможен постоянный прием или курсовое лечение (например, 3–6 месяцев с перерывами). Данные о длительности сохранения эффекта после отмены ограничены.

Таблица 2. Обоснование комбинации: роль каждого компонента в поддержке суставов и иммунитета

Компонент	Обоснование
Витамин С (Аскорбиновая кислота)	<p>Синтез коллагена: Витамин С абсолютно необходим для процесса гидроксирования пролина и лизина в молекуле проколлагена. Эта реакция, катализируемая пролил- и лизилгидроксилазой, обеспечивает стабильность и прочность тройной спирали коллагена. Без адекватного уровня витамина С синтезируется незрелый, механически неполноценный коллаген.</p> <p>Антиоксидантная защита: Являясь мощным антиоксидантом, витамин С нейтрализует реактивные формы кислорода (ROS), образующиеся в ходе воспалительного процесса в синовиальной жидкости, тем самым защищая клетки сустава (хондроциты, синовиоциты) от оксидативного стресса.</p> <p>Иммуномодуляция: Витамин С поддерживает различные функции иммунных клеток, включая хемотаксис и фагоцитоз, и может способствовать дифференцировке и пролиферации Т-лимфоцитов, потенциально усиливая иммунорегуляторный эффект UC-II.</p>
Цинк	<p>Ферменты синтеза коллагена: Цинк входит в состав металлоферментов, таких как коллагеназа, которая участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса. Хотя это и катаболический фермент, его активность необходима для контролируемого обновления тканей.</p> <p>Антиоксидантная защита: Цинк является кофактором супероксиддисмутазы (СОД) — ключевого антиоксидантного фермента.</p> <p>Иммунная функция: Цинк критически важен для нормального развития и функции как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Дефицит цинка приводит к атрофии тимуса и нарушению функции Т-лимфоцитов, что может напрямую влиять на процесс индукции Treg под действием НК-II.</p>
Медь	<p>Сшивки коллагена и эластина: Медь входит в состав фермента лизилоксидазы, который катализирует образование поперечных сшивок между молекулами коллагена и эластина. Эти сшивки обеспечивают прочность и эластичность соединительной ткани.</p> <p>Антиоксидантная защита: Медь является кофактором цитозольной формы супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD).</p> <p>Противовоспалительное действие: Исследования показывают, что медь обладает собственными противовоспалительными свойствами и может усиливать эффект противовоспалительных препаратов.</p>
Марганец	<p>Синтез протеогликанов: Марганец служит кофактором для ферментов, участвующих в синтезе компонентов внеклеточного матрикса, в частности, для гликозилтрансфераз, которые необходимы для производства протеогликанов (агрекана) — основных компонентов хряща, отвечающих за его упругость.</p> <p>Антиоксидантная защита: Марганец является кофактором митохондриальной супероксиддисмутазы (Mn-SOD), защищающей клетки от оксидативного стресса.</p>
Магний	<p>Минерализация кости: Магний необходим для метаболизма костной ткани и профилактики остеопороза, который часто сопутствует ОА.</p> <p>Мышечная функция: Адекватный уровень магния способствует нормальной функции скелетной мускулатуры, что крайне важно для поддержания стабильности сустава и снижения нагрузки на хрящ.</p> <p>Синтез АТФ: Участвует в производстве энергии (АТФ), необходимой для всех метаболических процессов, включая синтез коллагена.</p>

СИНЕРГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ: НК-II В КОМБИНАЦИИ С ВИТАМИНОМ С, ЦИНКОМ, МЕДЬЮ, МАРГАНЦЕМ И МАГНИЕМ

Хотя монотерапия НК-II демонстрирует высокую эффективность, патофизиология ОА является многокомпонентной и затрагивает не только иммуновоспалительные процессы, но и метаболизм костной и хрящевой ткани. В связи с этим, стратегически обоснованным представляется комбинирование НК-II с микронутриентами, играющими критическую роль в синтезе и стабилизации соединительной ткани, а также в функционировании иммунной системы. Комплексы, содержащие НК-II, витамин С, цинк, медь, марганец и магний, представляют собой следующую ступень в эволюции нутритивной поддержки при заболеваниях суставов [17].

Комбинация НК-II с данным комплексом микронутриентов создает мощный синергический эффект, направленный на все ключевые аспекты патогенеза ОА:

1. Иммунная регуляция НК-II + Структурная поддержка (микронутриенты): В то время как НК-II модулирует иммунный ответ, подавляя хроническое воспаление, витамин С, цинк, медь и марганец обеспечивают оптимальные условия для синтеза полноценного, зрелого коллагена и протеогликанов, способствуя восстановлению и поддержанию целостности хрящевой ткани.

2. Потенциация эффекта НК-II: Цинк и витамин С, поддерживая общую функцию иммунной системы, могут создавать более благоприятные условия для индукции и функционирования регуляторных Т-лимфоцитов, тем самым потенциально усиливая и пролонгируя эффект НК-II.

3. Защита от оксидативного стресса: Комплекс антиоксидантов (витамин С, цинк, медь, марганец) работает на разных уровнях и в разных компартментах клетки, обеспечивая комплексную защиту тканей сустава от повреждающего действия свободных радикалов, уровень которых повышен при ОА.

Для врача назначение комплексного препарата, содержащего НК-II и перечисленные микронутриенты, может быть стратегически более выгодным по сравнению с монотерапией НК-II, особенно у пациентов с несбалансированным питанием, признаками дефицита микронутриентов (например, у пожилых), умеренными и выраженными структурными изменениями в суставах, где необходима не только иммуномодуляция, но и активная поддержка репаративных процессов.

Комбинация НК-II с витамином С, цинком, медью, марганцем и магнием представляет собой логичное и патогенетически обоснованное развитие идеи нутритивной поддержки при ОА. Такой комплексный подход позволяет одновременно воздействовать на несколько ключевых звеньев патогенеза: подавлять иммуновоспалительный компонент, обеспечивать субстрат и кофакторы для синтеза здорового матрикса и защищать ткани от оксидативного стресса. Это делает терапию более целостной и потенциально более эффективной, особенно в долгосрочной перспективе. В России такая комбинация зарегистрирована под названием ВольтаФлекс (HALEON).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НК-II знаменует собой смену парадигмы в лечении ОА. Он представляет собой первый в своем классе SYSADOA, который действует не как питательная субстанция или неспецифическое противовоспалительное средство, а как точечный иммуномодулятор, восстанавливающий физиологическую толерантность к ключевому аутоантигену суставного хряща. На основании комплексного анализа можно сделать следующие выводы:

1. НК-II обладает убедительно доказанной эффективностью в уменьшении боли, скованности и улучшении функции у пациентов с ОА, превосходя по этому показателю традиционные комбинации глюкозамина и хондроитина.

2. Препарат характеризуется исключительным профилем безопасности, сопоставимым с плацебо, что делает его предпочтительным выбором для длительной терапии, особенно у пациентов с факторами риска осложнений от приема НПВП.

3. Его уникальный механизм действия через индукцию пероральной толерантности является патогенетически обоснованным и открывает новые горизонты для понимания и лечения не только ОА, но и, потенциально, других аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, НК-II обоснованно занимает место в числе препаратов первой линии для патогенетически ориентированного и безопасного контроля симптомов ОА, предлагая врачу и пациенту современный, эффективный и физиологичный инструмент для улучшения качества жизни.

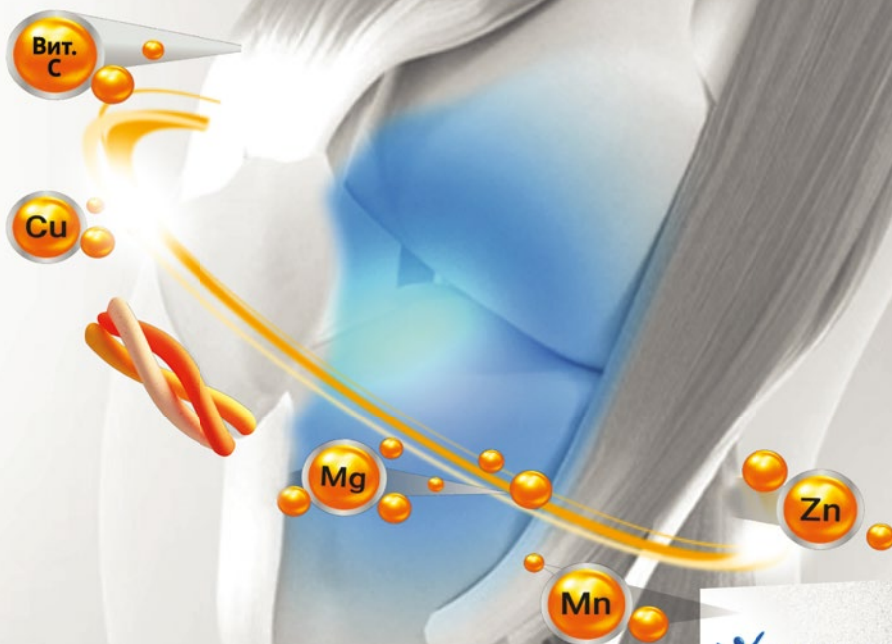
Литература

- Алексеева Л. И., Кашеварова Н. Г., Таскина Е. А., Стребкова Е. А., Короткова Т. А., Шарапова Е. П., Савушкина Н. М., Лиля А. М., Шостак Н. А., Нестерович И. И., Дедкова В. А., Василюк В. Б., Егорова Н. В., Леонтьева М. А., Якупова С. П., Виноградова И. Б., Сорочкая В. Н., Широкова Л. Ю., Рудакова А. В. Опыт применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов III стадии: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование (часть II). Терапевтический архив. 2025;97 (1):54–64.
- Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиля А. М. Молекулярные механизмы действия неденатурированного коллагена II типа: экспериментальные и клинические данные. Современная ревматология. 2022;16 (5):108–113.
- Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиля А. М., Шавловская О. А. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. Современная ревматология. 2022;16 (4):111–116.
- Дыдыкина И. С., Дибров Д. А., Нурбаева К. С. и др. Неденатурированный коллаген II типа: строение, физиологическая роль, возможность медикаментозной коррекции при остеоартрите коленных суставов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 13. С. 8–14.
- Дыдыкина И. С., Коваленко П. С., Коваленко А. А., Аболешина А. В. Значение неденатурированного коллагена для нормализации функции хрящевой ткани суставов. Медицинский Совет. 2022; (14):145–153.
- Екушева Е. В., Зоткин Е. Г., Дыдыкина И. С., и др. Обзор и резолюция Совета экспертов по теме «Значение комбинации неденатурированного коллагена II типа UC-II, витамина С и микроэлементов в восстановлении и поддержании функции опорно-двигательного аппарата, сохранении здоровья суставов». Профилактическая медицина. 2025;28 (4):102–110.
- Шавловская О. А., Бокова И. А., Романов И. Д., Шавловский Н. И. Эффективность неденатурированного и гидролизованного коллагена II типа в терапии болевого синдрома. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6 (10):571–575.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet. 2018.
- Bagchi D., Misner B., Bagchi M., Kothari S. C., Downs B. W., Fafard R. D., Preuss H. G. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. Int J Clin Pharmacol Res. 2002;22 (3–4):101–10. PMID: 12837047.
- Crowley D. C., Lau F. C., Sharma P., et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. Int J Med Sci. 2009;6 (6):312–321.
- Gupta A., Maffulli N.. Undenatured type II collagen for knee osteoarthritis. Ann Med. 2025 Dec;57 (1):2493306. doi: 10.1080/07853890.2025.2493306. Epub 2025 Apr 20. PMID: 40253594; PMCID: PMC12010644.
- Kumar P., Bansal P., Rajnish R. K., Sharma S., Dhillon M. S., Patel S., Kumar V. Efficacy of undenatured collagen in knee osteoarthritis: review of the literature with limited meta-analysis. Am J Transl Res. 2023 Sep 15;15 (9):5545–5555. PMID: 37854210; PMCID: PMC10579002.
- Lugo J. P., Saiyed Z. M., Lau F. C., Molina J. P. L., Pakdaman M. N., Shamie A. N., Udani J. K. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. J Int Society Sports Nutr. 2013;10 (1):48.
- Lugo J. P., Saiyed Z. M., Lane N. E. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutr J. 2016;15:14.
- Martínez-Puig D., Costa-Larrón E., Rubio-Rodríguez N., Gálvez-Martín P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. Nutrients. 2023 Mar 8;15 (6):1332. doi: 10.3390/nu15061332. PMID: 36986062; PMCID: PMC10058045.
- Shiojima Y., Takahashi M., Takahashi R., Maruyama K., Moriyama H., Bagchi D., Bagchi M., Akanuma M.. Efficacy and Safety of Dietary Undenatured Type II Collagen on Joint and Motor Function in Healthy Volunteers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. J Am Nutr Assoc. 2023 Mar-Apr;42 (3):224–241. doi: 10.1080/07315724.2021.2024466. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35512781.
- Zapata A., Fernández-Parra R. Management of Osteoarthritis and Joint Support Using Feed Supplements: A Scoping Review of Undenatured Type II Collagen and Boswellia serrata. Animals (Basel). 2023 Feb 27;13 (5):870. doi: 10.3390/ani13050870. PMID: 36899726; PMCID: PMC10000124.

от экспертов  Вольтарен

ФЛЕКСОКИНЕТИК* ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ СУСТАВОВ И ПОЗВОНОЧНИКА

Неденатурированный коллаген II типа



Уменьшение дискомфорта в суставах¹



Предотвращение разрушения хрящевой ткани²



Улучшение подвижности суставов³



Выработка собственного коллагена II типа⁴

1. Шиодзима Ю. с соавт. Журнал Американской ассоциации питания. – 2023. – Т.42. – С. 224-241, doi: 10.1080/07315724.2021.2024466

2. Дыдыкина И.С. с соавт. Современная ревматология. 2020;14(2):131-137. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-131-137 Дыдыкина И.С. с соавт. Медицинский совет. 2022;16(14):145-153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-145-153>

3. Луго Д. П. с соавт. Журнал Международного общества спортивного питания, 2013;10(1):48. doi: 10.1186/1550-2783-10-48.

4. Шавловская О.А. с соавт. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):571-575. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-571-575.

*Флекс (от лат. "flexus", "изгиб", "сгибание", "гибкость") — улучшение гибкости суставов. Кинетик (от греч. "κίνησις" (kinesis), "движение") — улучшение подвижности и двигательной активности.

**ненатурированный коллаген II типа - основной структурный белок хрящевой ткани;

СР ВольтаФлекс_AM.01.20.01.003.R.000155.03.25 от 16.09.2024

PM-RU-VOLT-25-00055



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Меняя парадигму купирования приступов мигрени: профиль эффективности и безопасности римегепанта при различных сценариях применения триптанов

Клинический опыт и предпочтения пациентов

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

ВВЕДЕНИЕ

Важными целями купирования приступов мигрени являются стойкое избавление от головной боли и сопутствующих неприятных, мигрень-ассоциированных симптомов, восстановление способности нормально функционировать и снижение потребности в дополнительном обезболивании [1]. Эффективная терапия приступа мигрени определяется достижением (в течение 2 часов после приема препарата) и поддержанием (на протяжении ≥ 24 часов) состояния благополучия, включающего отсутствие головной боли или существенное снижение её интенсивности, минимальные или отсутствующие нарушения, вызванные сопутствующими мигрень-ассоциированными симптомами, и отсутствие значимых нежелательных явлений (НЯ), связанных с препаратом [2].

Пациентам рекомендуется начинать лечение приступов мигрени как можно раньше, для достижения наилучшего эффекта и предотвращения перехода эпизодической мигрени в более тяжелую хроническую форму [3, 4], однако при этом делаются предостережения от слишком частого приема препаратов из-за риска развития лекарственно-индуцированной головной боли [5]. Пациенты должны сопоставлять эти рекомендации со своим прошлым опытом, чтобы принять правильное решение о лечении.

Принятие решения в данной ситуации включает целый ряд сопутствующих факторов, начиная

с вопроса — стоит ли позволить приступу мигрени пройти самостоятельно, что зависит от интенсивности боли, жизненных планов пациента и других индивидуальных факторов. Если пациент склоняется к лечению приступа, ему предстоит решить, какой именно препарат использовать и когда оптимально начать терапию — сразу после появления симптомов или спустя некоторое время.

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

На решение пациента о применении препаратов для купирования приступов мигрени, особенно триптанов, влияют: 1) вероятность и ожидаемая степень эффективности лечения, включая вероятность рецидива головной боли после купирования мигрени (основываясь на личном опыте пациента); 2) риск

развития побочных эффектов у триптанов (например, головокружение, дискомфорт в области груди / шеи, усталость, «туман в голове»), которые часто мешают быстрому возвращению к нормальному функционированию даже при частичном облегчении симптомов; и 3) риск развития лекарственно-индуцированной головной боли (пациентам рекомендуют использовать триптаны 2 дня в неделю и не более 8 дней в месяц) [6].

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

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

В апреле 2025 г. на территории РФ и в Казахстане зарегистрирован препарат Нуртек® (римегепант) — это пероральный препарат второго поколения из группы гепантов, одобренный как для купирования приступов мигрени с аурой или без ауры у пациентов старше 18 лет, так и для профилактического лечения эпизодической мигрени [15]. Римегепант — единственный представитель группы гепантов, который выпускается в виде быстрорастворимой в полости рта таблетки (ODT), специально разработанной

для повышения удобства применения и быстрого развития терапевтического эффекта [15]. Клинические исследования применения римегепанта у пациентов для купирования приступов мигрени демонстрируют, что римегепант обеспечивает быстрое и продолжительное избавление от головной боли при низкой частоте развития НЯ [16–18], в том числе, и у пациентов с неэффективностью триптанов в анамнезе [19].

На сегодняшний день международные эксперты делают акцент не на фиксированной линии терапии, а на индивидуальном подходе к выбору препарата у пациентов с недостаточным ответом на триптаны [6, 20, 21].

Более того, данные из реальной клинической практики убедительно свидетельствуют о том, что переход с одного триптана на другой не связан с лучшей эффективностью в отношении избавления от головной боли [22, 23], а также с улучшением исходов лечения и продолжения терапии [24, 25].

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

В данном обзоре представлены результаты данных крупной базы страховых случаев в США по сравнительной эффективности терапии римегепантом и пероральными триптанами, где в качестве основного показателя использовалась приверженность терапии — отражение индивидуальной оценки риска и пользы пациентом при принятии решений о лечении [26]. А также результаты дополнительного, post-hoc анализа многоцентрового долгосрочного открытого исследования изучения безопасности и эффективности римегепанта 75 мг в зависимости от прошлого и текущего опыта применения триптанов [27].

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ, В РАМКАХ ИХ НАБЛЮДЕНИЯ ПО КОММЕРЧЕСКИМ И ФЕДЕРАЛЬНЫМ ПРОГРАММАМ В США [26]

Популяция пациентов, дизайн исследования и конечные точки

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

Период исследования охватывал время с 1 марта 2019 г. по 30 июня 2023 г., в течение которого пациенты должны были получить назначение римегепанта (в количестве 8 таблеток в месяц. Этот

порог был выбран для снижения включения случаев профилактического применения (что соответствует ≥ 15 таблеткам) или перорального триптана. Период наблюдения длился 12 месяцев. Из исследования исключались пациенты, которым были назначены другие гепанты. Допускалось, что пациенты в группе римегепанта могли иметь опыт приема триптанов.

Основной конечной точкой данного исследования была приверженность к вновь назначенному римегепанту по сравнению с пероральными триптанами. Показатель приверженности оценивался по наличию по меньшей мере одного повторного рецепта на тот же препарат и тот же путь введения, что и исходное лечение, в течение 12 месяцев наблюдения. Так как римегепант и триптаны применялись по необходимости, для купирования приступов мигрени, меры приверженности, основанные на количестве повторных рецептов за определённый период времени, являлись подходящей системой оценки

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

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

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

Приверженность терапии римегепантом (75,1 %) была значительно выше, чем для ризатриптана (55,1 %; OR: 2,49; 95 % ДИ: 2,33–2,67; $p < 0,001$). Анало-

гичные результаты были получены для римегепанта (75,6 %) по сравнению с суматриптаном (51,3 %; OR: 2,92; 95 % ДИ: 2,73–3,12; $p < 0,001$). Среди пациентов с диагнозом хроническая мигрень приверженность терапии римегепантом также была значительно выше, чем для пероральных триптанов (78,0 % против 56,0 %; OR: 2,86; 95 % ДИ: 2,53–3,23; $p < 0,001$).

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

Основной вывод данного исследования заключается в том, что пациенты, начинающие лечение римегепантом, демонстрируют значительно более высокую приверженность терапии по сравнению с теми, кто использует пероральные триптаны. Подгрупповой анализ дополнительно подтвердил этот результат: у римегепанта выявлена достоверно большая приверженность, чем у часто назначаемых триптанов, таких как ризатриптан и суматриптан. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость этих результатов при различных сроках наблюдения (как более коротких, так и длинных) и при необходимости более частых повторных назначений, что свидетельствует: даже при изменении критериев оценки приверженности римегепант сохраняет значительное преимущество перед пероральными триптанами.

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

Результаты данного исследования позволяют восполнить важный пробел в научных разработках, предоставляя сравнительные данные по показателям приверженности между римегепантом и пероральными триптанами, что даёт ценную информацию клиницистам и лицам, принимающим решения в здравоохранении, о вариантах терапии с более высокой приверженностью и, в целом, более эффективным контроле мигрени.

Дополнительный, post-hoc анализ многоцентрового долгосрочного открытого исследования изучения безопасности и эффективности римегепанта 75 мг для купирования приступов мигрени в зависимости от прошлого и текущего опыта применения триптанов [27]

Популяция пациентов, дизайн исследования и конечные точки

В дополнительный, post-hoc анализ проспективного, многоцентрового открытого долгосрочного исследования изучения безопасности и эффективности римегепанта 75 мг для купирования приступа мигрени были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, с историей мигрени (с аурой или без) не менее одного года, началом мигрени до 50 лет, наличием от 2-х до 14-ти приступов мигрени средней или тяжелой интенсивности боли в месяц за последние три месяца до скрининга, а также средней продолжительностью необработанных приступов от 4 до 72 часов. Пациенты с противопоказаниями к применению триптанов также могли быть включены при соблюдении всех остальных критериев исследования.

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

Из 1800 пациентов, 635 пациентов ранее не принимали триптаны. 792 пациента отказались от терапии триптанами, большинство ($n = 546$) прекратили применение только одного триптана, тогда как 246 участников прекратили использование двух и более триптанов. Самыми частыми причинами отказа от триптанов были: недостаточная эффективность препарата от приступа к приступу; замедленное избавление от головной боли; недостаточное купирование сопутствующих симптомов; а также побочные эффекты, связанные с лечением.

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В целом, доля пациентов, у которых были отмечены какие-либо НЯ, была номинально выше среди пациентов с неудачей терапии двумя и более триптанами ($n = 163$; 66,3 %), по сравнению с ранее не принимавшими триптаны ($n = 366$; 57,6 %) и использующими триптаны ($n = 220$; 59,0 %). Количество пациентов, у которых наблюдались какие-либо НЯ, составило 339 (62,1 %) и 502 (63,4 %) для пациентов с неудачей терапии одним и одним и более триптанами соответственно. Аналогичная тенденция была отмечена для связанных с лечением римегепантом НЯ. Доля пациентов с НЯ, считающимися связанными с римегепантом по мнению исследователей, была номинально ниже у пациентов, не принимавших ранее триптаны (17,7 %), чем среди тех, кто прекратил их использование (23,2 %).

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

Результаты удовлетворённости пациентов терапией

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

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

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

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

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

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

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

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

В данном анализе пациенты с неудачей терапии триптанами в целом имели сопоставимые исходные демографические и клинические характеристики с теми, кто ранее не использовал триптаны или применял их. Пациенты с двумя и более неудачами тера-

пии триптанами, как правило, были старше и имели более длительный период с момента начала мигрени по сравнению с триптан-наивными пациентами. В настоящем анализе участники испытывали сопоставимое количество умеренных и тяжёлых приступов мигрени в месяц вне зависимости от предыдущего опыта применения триптанов; однако участники с историей отмены триптанов испытывали более продолжительные приступы по сравнению с триптан-наивными и использующими триптаны пациентами, что свидетельствует о необходимости оптимизации терапии приступов мигрени у этой категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мигрень — первичная форма головной боли, которая проявляется приступами интенсивной односторонней боли в сочетании с неврологическими и вегетативными симптомами. Понимание приверженности к терапии крайне важно, поскольку оно отражает решение пациента относительно совокупной пользы продолжения использования определённого препарата в долгосрочной перспективе. На это решение влияют различные факторы, включая ожидаемую эффективность и клиническую пользу, переносимость и риск развития лекарственно-индуцированной головной боли. Хотя триптаны обычно эффективно уменьшают болевые симптомы при мигрени [28], у многих пациентов может наблюдаться недостаточный ответ или проблемы с переносимостью, что влияет на их опыт применения препарата. Например, пациент с проблемами переносимости может отказаться от приёма триптана, если приступ мигрени начинается в рабочее время, предпочитая дожидаться вечера для лечения. Такое решение, как отложить лечение, может привести к худшим клиническим результатам [29], снижению удовлетворённости и возможному отказу от терапии, что проявляется в сниженной устойчивости к лечению.

Для оптимальной терапии приступа мигрени препараты должны обеспечивать быстрое и достаточное купирование симптомов, не вызывая проблем с переносимостью и ограничений по частоте и количеству приёма. Такие характеристики упрощают решение пациента о применении препарата по требованию, в момент приступа, способствуют более высокой удовлетворённости, большей приверженности к терапии и лучшему долгосрочному контролю мигрени. Римегепант соответствует этим характеристикам.

В ретроспективном когортном исследовании пациентов с мигренью, в рамках их наблюдения по коммерческим и федеральным программам в США [26], пациенты, начинавшие лечение римегепантом, с большей вероятностью сохраняли привер-

женность терапии по сравнению с теми, кто начинал принимать пероральные триптаны для купирования приступов мигрени. Этот вывод сохранялся и для пациентов при сравнении с отдельными препаратами (ризатриптаном и суматриптаном). Более высокая приверженность римегепанту может служить маркером выбора пациентов в пользу продолжения терапии, за счёт его быстрого и эффективного действия, стабильного эффекта при разных приступах и хорошей переносимости без негативных последствий на фоне частого применения. Таким образом, полученные данные подчёркивают потенциальные преимущества римегепанта как предпочтительного варианта для купирования приступов мигрени с точки зрения приверженности пациентов и их удовлетворённости терапией.

Длительное применение римегепанта в дозе 75 мг для купирования приступов мигрени по требованию оказалось безопасным и хорошо переносимым у пациентов, ранее не принимавших триптаны, использовавших триптаны, а также у тех, кто ранее прекращал приём триптанов один или несколько раз [27]. Улучшения по показателям качества жизни и шкалы общей клинической оценки состояния CGI-c, наряду с высоким уровнем удовлетворённости терапией и предпочтением римегепанта, были отмечены у пациентов с любым опытом применения триптанов в анамнезе.

Пациенты, начинающие терапию римегепантом для купирования приступов мигрени, с большей вероятностью сохраняют приверженность терапии по сравнению с теми, кто начинает принимать пероральные триптаны [26]. Римегепант является предпочтительным вариантом терапии для пациентов с недостаточным ответом на триптаны, непереносимостью, противопоказаниями к их применению и у пациентов, не имевших ранее опыт применения триптанов [27].



Литература

1. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021;61 (7):1021–39;
2. Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain*. 2022;23 (1):133
3. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology* 2015; 84: 688–695.
4. SuM and Yu S. Chronic migraine: a process of dysmodulation and sensitization. *Mol Pain* 2018; 14: 1744806918767697.
5. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain* 2016; 17: 107.
6. International Headache Society Global Practice Recommendations for the acute Pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 2024, Vol. 44 (8) 1–45
7. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, et al. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 39–48
8. Marcus SC, Shewale AR, Silberstein SD, et al. Comparison of healthcare resource utilization and costs among patients with migraine with potentially adequate and insufficient triptan response. *Cephalalgia* 2020; 40: 639–649.
9. Pfizer Inc. NURTEC ODT prescribing information. New York, NY: Pfizer Inc, 2025.
10. Oliveira R, Gil-Gouveia R and Puledra F. CGRP-targeted medication in chronic migraine — systematic review. *J Headache Pain* 2024; 25: 51.
11. L’Italiani GJ, Harris L, Mohajer A, et al. Reduction in period prevalence of medication overuse headache following initiation of nurtec ODT treatment — a real world administrative claims study (P12–2.003). *Neurology* 2022; 98: 3698.
12. Krymchantowski A, Jevoux C, Krymchantowski AG, et al. Medication overuse headache, chronic migraine and monoclonal antibodies anti-CGRP: a real-world study. *Clin Neuropharmacol* 2023; 46: 181–185.
13. Scheffler A, Basten J, Menzel L, et al. Persistent effectiveness of CGRP antibody therapy in migraine and comorbid medication overuse or medication overuse headache — a retrospective real-world analysis. *J Headache Pain* 2024; 25: 109.
14. Tepper SJ, Dodick DW, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and safety of erenumab for nonopioid medication overuse headache in chronic migraine: a phase 4, randomized, placebo-controlled trial. *JAMA Neurol* 2024; 81: 1140–1149
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Нуртек, 29 апреля 2025 г.
16. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 737–745.
17. Lipton RB, Coric V, Stock EG, et al. Rimegepant 75 MG, an oral calcitonin gene-related peptide antagonist, for the acute treatment of migraine: two phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Cephalalgia* 2018; 38: 143–144.
18. Croop R, Berman G, Kudrow D, et al. A multicenter, open-label long-term safety study of rimegepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2024; 44: 3331024241232944.
19. Lipton RB, Blumenfeld A, Jensen CM, et al. Efficacy of Rimegepant for the acute treatment of migraine based on triptan treatment experience: pooled results from three phase 3 randomized clinical trials. *Cephalalgia* 2023; 43: 3331024221141686
20. Puledra F, Sacco S, Diener HC, et al. International headache society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 2024; 44: 3331024241252666
21. Andrew C Charles et al. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache*. 2024 Apr;64 (4):333–341.
22. Deighton AM, Harris LA, Johnston K, et al. The burden of medication overuse headache and patterns of switching and discontinuation among triptan users: a systematic literature review. *BMC Neurol* 2021; 21: 425.
23. Lipton R, Parikh K, Gao X, et al. Patient-reported outcomes in acute migraine management: a prospective, real-world, longitudinal study (UNIVERSE II) comparing migraine patients who switch from a prior triptan to another triptan or ubrogepant. *Headache* 2024; 64.
24. Messali AJ, Yang M, Gillard P, et al. Treatment persistence and switching in triptan users: a systematic literature review. *Headache* 2014; 54: 1120–1130.
25. Lipton RB, Gendolla A, Abraham L, et al. Relative frequency, characteristics, and disease burden of patients with migraine unsuitable for triptan treatment: a systematic literature review. *Headache* 2025; 65: 164–179.
26. Stewart J. et al. A comparison of the persistence of acute treatment with rimegepant versus oral triptans in patients with migraine: A retrospective analysis of US claims data. *Cephalalgia* 2025, Vol. 45 (7) 1–10
27. Jessica Ailani et al. Rimegepant safety and patient-reported outcomes among triptan-naïve, triptan-using, and triptan-failure participants: Subgroup analysis of an open-label, multicenter study. *Cephalalgia* 2025, Vol. 45 (7) 1–19
28. Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang ZA, et al. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *Br Med J* 2024; 386: e080107.
29. Lanteri-Minet M, Mick G and Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. *Cephalalgia* 2012; 32: 226–235.

ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РОССИИ

ОДНО ПРОСТОЕ РЕШЕНИЕ

для лечения и профилактики мигрени

Нуртек® 75 мг
(римегепант)
таблетки для рассасывания

Первый в России инновационный таблетированный препарат в классе антагонистов CGRP-рецепторов, который может применяться как для купирования приступов, так и для профилактики мигрени¹

КУПИРОВАНИЕ
приступов мигрени с аурой
или без у взрослых¹

ОДНОКРАТНО
как можно раньше
в начале приступа

1
ТАБЛЕТКА
НУРТЕК®
75 МГ

ПРОФИЛАКТИКА
эпизодической мигрени
у взрослых с частотой
приступов не менее 4 в месяц¹
ЧЕРЕЗ ДЕНЬ

15 мин.

Быстрое начало действия,
от 15 минут²

48 ч.

Длительное сохранение эффекта
до 48 часов²

86%

86% пациентов, принимающих
Нуртек®, не нуждались
в дополнительных препаратах
для купирования мигрени²

Значительное снижение,

сразу на 50% количества дней
с мигренью в течение 3-х первых
месяцев терапии³

49%

49% пациентов достигают полного
отсутствия приступов мигрени
через год терапии⁷

Прием Нуртек® не влияет

на планирование беременности
в отличие от моноклональных
антител к CGRP^{1*}

Профиль безопасности препарата НУРТЕК®
сопоставим с плацебо²

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

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



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



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



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