

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№1/24

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

Нейромидин®

возвращает радость прикосновений

Способствует восстановлению чувствительности при различных нейропатиях^{1-4*}

Ступенчатая терапия, 2 месяца^{1**}

Первые 10 дней
15 мг/мл 1 р/д



Затем до 2 месяцев
Табл. 20 мг 3 р/д



* В составе комплексного лечения.

** Дозировка и длительность курса лечения подбираются индивидуально в зависимости от тяжести заболевания.

1. Дзяк Л.А. с соавт. // Український вісник психоневрології. - 2007. - Т. 15. - № 2. - С. 135-138. 2. Ромейко Д.И. с соавт. // Медицинские новости. - 2009. - № 6. - С. 82-85.
3. Живолупов С.А. с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - Т. 114. - № 8. - С. 25-31. 4. ИМП Нейромидин® табл. 20 мг от 20.01.2022;
ИМП Нейромидин® р-р 5 и 15 мг/мл от 31.01.2022.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
RUNEU2426 от 28.08.2023

СОЗДАНО OLAINFARM

ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

Ознакомьтесь
с инструкцией
по применению



MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 1 / 24

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции

К юбилейной конференции «Вейновские чтения» 3
Голубев В.Л.

Обзоры

Интегративная терапия остеоартрита: акцент на неденатурированный коллаген II типа ... 6
Лиля А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Данилов Ан.Б.

Витамины группы В в нервной системе: современные знания о биохимических способах действия и синергизме тиамина, пиридоксина и кобаламина 12
Carlos Alberto Calderón-Ospina, Mauricio Orlando Nava-Mesa

Клинические исследования

Эффективность дифференцированного лечения боли в спине 22
Курушина О.В., Барулин А.Е., Данилов Ан.Б.

Эторикоксиб способствует облегчению боли при остеоартрите, улучшает функцию суставов и качество жизни у очень пожилых людей. 30
Wen-Nan Huang, Tim K. Tso

Мнение экспертов

«Офисная» эпидемия — боль современности: что делать и как лечить? 37
Рачин А.П., Шаров М.Н., Рачин С.А., Прокофьева Ю.С.

Практические рекомендации

Боль в пояснице: практикум по диагностике и терапии 44
Рачин А.П., Шаров М.Н., Рачин С.А., Прокофьева Ю.С.

Междисциплинарный подход

Мультидисциплинарное ведение пациентов с умеренной и сильной болью при остеоартрите коленного сустава 52
Nicola Veronese, Cyrus Cooper, Olivier Bruyere и соавт.

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

К юбилейной конференции «Вейновские чтения»

19–21 февраля 2024 г. будет проходить юбилейная двадцатая конференция «Вейновские чтения». О ней редакции журнала «Manage Pain» рассказывает председатель Оргкомитета этого мероприятия — **Валерий Леонидович Голубев**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования врачей ГОУ ВПО МГМУ им. И. М. Сеченова.



— **Прежде чем начать разговор о «Вейновских чтениях», стоит рассказать о самом Александре Моисеевиче Вейне, тем более, что Вы не просто его хорошо знали, но были его ближайшим учеником и соратником.**

— В 1971 г. (я работал тогда врачом в городской больнице) Александр Моисеевич пригласил меня и предложил тему для исследования — болезнь Паркинсона. Я ни разу не пожалел о своем выборе. Большая удача работать со столь блистательным ученым и таким уникальным человеком, как Александр Моисеевич. Каждый новичок, пришедший на кафедру, отмечал «заботу о деле», столь присущую Вейну. Она проявлялась в потрясающе заинтересованном отношении к любому сотруднику — он всегда был в курсе того, что запланировано, что сделано или не сделано; в его умении заинтересовать, даже если речь идет о, казалось бы, «скучной» работе, «заразить» своим неподдельным интересом... Наверное, это особый талант Александра Моисеевича. Впрочем, далеко не единственный.

Все, кто знал профессора, неизменно отмечают и еще одно достоинство Вейна, человека и ученого, — уникальную работоспособность и энергию, какое-то «святое» отношение к делу, «упоение» работой. Для него не существовало никаких весомых причин для отмены или перенесения сроков еженедельных конференций или клинических разборов. Максимализм в работе у него удивительным образом сочетался с реалистичностью и прагматизмом. Заниматься одним делом с ним было очень интересно, он каждому из нас давал шанс, любого подзаряжал своей энергией.

— **Александр Моисеевич оставил после себя очень много учеников. Каким он был научным наставником?**

— Александр Моисеевич Вейн часто повторял изречение Плутарха о том, что ученик — не сосуд, который надо наполнить, а факел, который надо зажечь. И мастерски следовал ему, проявляя свой

многогранный талант, в том числе, незаурядные способности оратора, рассказчика и учителя. Московские доктора старшего и среднего поколения, кому посчастливилось слушать его лекции, до сих пор вспоминают о них как «о примере широкого, нестандартного подхода к анализу любых медицинских проблем».

Каждая его лекция была зрелищным «шоу», представлением — без длинных, занудных, заумных рассуждений. Информация излагалась доходчиво, образно, эрудированно, эмоционально, ярко, с юмором и на прекрасном русском языке. Профессор всегда отлично понимал, кому читает, интуитивно чувствуя аудиторию. Каждое его выступление было научным событием — с интригой, пересечением теорий и гипотез, историческим экскурсом, рассказом о текущих научных исследованиях в мире, дискуссией и историями болезней.

Клинические разборы, которые еженедельно проводил Александр Моисеевич, — отдельная тема для разговора. Это также был спектакль, со свойственной только Вейну эстетикой и собственной методологией. Завидный клинический опыт и, я бы сказал, клиническое чутье, талант «не просто смотреть, но видеть» позволили ему превратить обычные клинические разборы в настоящую школу неврологического мастерства, которую с благодарностью «окончили» многие наши специалисты.

А как он умел задавать исследовательские вопросы (и отвечать на них)! Поскольку вопрос в науке есть выбор направления к ответу, это очень важное умение. Методология любого исследования начинается именно с вопроса, и от его формулировки во многом зависит конечный успех. Обсуждение новой аспирантской работы начиналось со слов Вейна: «Какой вопрос природе Вы задаете своей работой?». Обычно Александр Моисеевич на листе бумаги делал набросок схемы решения, в которой предельно просто, ясно и лаконично прорисовывалась работа, предстоящая сотруднику. Принципу «ничего лишнего» подчинялись, казалось, и мышление, и речь профессора.

— Профессора Вейна часто сравнивают с гениальными энциклопедистами эпохи Возрождения. Его знакомые вспоминают о нем не только как о великом ученом, но и большом знатоке искусства...

— Да, он был настоящим российским интеллигентом, широко и разносторонне образованным, большим знатоком и любителем литературы, театра, кино. Истоки своей эстетики Александр Моисеевич искал в творчестве Л. Н. Толстого, ставшего для него ориентиром в решении вопросов самого разного плана: научных, этических и эстетических. К слову сказать, многие неврологи помнят его замечательный, высокопрофессиональный доклад о сне и сновидениях в произведениях Льва Толстого на II Всероссийской конференции по сомнологии в Москве (2000 г.). Его литературные, художественные, музыкальные пристрастия со всей очевидностью прослеживались в его выступлениях и публикациях — Леонардо да Винчи, Моцарт, Байрон, Шуберт, Пастернак и др.

И еще один момент, на мой взгляд, роднит Вейна с энциклопедистами Возрождения — его поистине поразительная научная прозорливость. Разработанные им много лет назад методологические научные подходы и направления, такие как медицина сна, неврология неспецифических систем мозга, функциональная неврология, роль психического фактора в развитии болезней, латерализации, пол и гендер и др. только сегодня начинают привлекать к себе самое серьезное внимание.

— А были ли у Вейна-ученого особо любимые научные темы?

— Наверное, самыми дорогими для него были идеи нервизма, о чем он никогда не уставал говорить. Он, сторонник холистической медицины, считал: главное — не та или иная болезнь у человека, а сам человек с той или иной болезнью. Его детище на научном поприще — функциональная неврология и медицина сна. Это то «знамя», которое он нес не уставая, и которое определяло уникальность лица его кафедры и лаборатории.

Вклад А. М. Вейна в современную российскую неврологию, на самом деле, невозможно переоценить. Он, удачно сочетая талант невролога-клинициста и клинического нейрофизиолога, сформулировал принципы нового раздела клинической неврологии — неврологии неспецифических систем мозга и принципы функциональной неврологии, в основе которой лежит зависимость клинических проявлений от функционального состояния мозга. Огромное внимание Вейн уделял вопросам классификации неврологических заболеваний — неврозов, рас-

стройств цикла «сон-бодрствование», вегетативных расстройств и головных болей. Значительное число исследований его посвящено проблемам патогенеза и терапии вегетативных, диссомнических, цефалгических, гипоталамических расстройств, эпилепсии. Он не оставил без внимания и роль пола и возраста при неврологических заболеваниях, особенности латерализованных синдромов.

Как видите, из трех неврологических ипостасей Александр Моисеевич объединил две — клиническую неврологию и нейрофизиологию, используя последнюю в клинической практике, причем не только для уточнения топика и характера поражения, но и самостоятельно — для изучения функциональной организации нервной системы.

Уход Александра Моисеевича, несомненно, стал огромной потерей для всех его друзей, сотрудников, учеников, впрочем, как и для российской неврологии. Но осталось его гигантское наследие.

— И «Вейновские чтения» — это не только дань памяти великому ученому, но и реализация этого наследия?

— В 2003 г. мы проводили конференцию, посвященную 75-летию со дня рождения Александра Моисеевича Вейна. Он тогда переживал, что Большой зал (на 500 человек) Дома ученых РАН, выбранный под это мероприятие, окажется слишком большим. Его беспокойство было совершенно напрасным — собрались его друзья, коллеги, ученики, последователи не только со всей России, но и из многих стран СНГ. Их было очень много.

После смерти Александра Моисеевича возникла идея проводить ежегодные конференции, посвященные его дню рождения и последним достижениям неврологии — «Вейновские чтения». Нас поддержали коллеги. В оргкомитет конференции вошли самые известные российские неврологи. На мой взгляд, «Вейновские чтения» отличаются от других научных форумов, прежде всего тем, что сохраняя принципы и дух Вейна, они похожи на встречи старых добрых друзей, единомышленников.

Сначала эти конференции объединяли врачей-неврологов. В последние годы к ним присоединились специалисты многих других направлений — психиатры, эндокринологи, ревматологи, урологи, врачи общей практики. Как видите, со временем круг его последователей только расширяется, конференции привлекают все новых специалистов к исследованиям проблем, основу которых в медицине заложил профессор Вейн, обгонявший свое время. Темы, поднятые им годы назад, сегодня становятся чрезвычайно актуальными и приобретают огромную практическую значимость. Видимо,

это одна из причин популярности в среде медиков «Вейновских чтений». К тому же, организаторы мероприятия делают все возможное, чтобы участие для всех докторов было совершенно бесплатным (а, следовательно, доступным). Поэтому конференция для них — реальная возможность получить новые знания, познакомиться с коллегами и их работой, укрепить плодотворные профессиональные связи, подтвердить или подвергнуть сомнению опыт собственной работы, т. е. важный фактор их профессионального роста.

Конференция последовательно обсуждает самые разнообразные аспекты актуальных проблем медицины, все новые исследования зарубежных ученых по неврологическим проблемам. Хочется верить, что глубокое профессиональное общение способствует углубленному и вдумчивому подходу к здоровью человека.

— Валерий Леонидович, профессор Вейн уделял серьезное внимание различным аспектам проблемы боли. А «Вейновские чтения» развивают их?

— Безусловно. Боль всегда была актуальной проблемой. Это самые частые жалобы в поликлинике, с которыми имеют дело врачи практически всех специальностей в повседневной практике. Боль — субъективный феномен, плохо поддающийся какой-либо объективизации. Совсем непросто дать ей исчерпывающее определение. В то же время, она приносит человеку максимальные страдания.

По данным ВОЗ, масштабы распространения боли среди населения развитых стран мира сегодня вполне сопоставимы с пандемией. И только в США уже создано более 2000 центров по ее изучению и лечению. Более того, первое десятилетие XXI века в Соединенных Штатах было объявлено декадой контроля над болью и науки о боли — алгологии (греч. *algos* — «боль», *logos* — «наука») — самостоятельной медицинской специальности. Пришло время объединения разрозненной информации, у нас, в России, давно назрела проблема интеграции разных дисциплин, изучающих различные аспекты боли.

Да, в современной научной медицине исследование боли стало глобальной и весьма актуальной проблемой, причем междисциплинарной. Но среди многих медицинских направлений, имеющих отношение к изучению ее механизмов, взять на себя координирующую функцию, занять центральное место, на наш взгляд, должна неврология, потому что именно она ближе других специальностей стоит к нейрофизиологии и нейрохимии, на достижениях которых строится все современное здание учения о боли. Но пока этого не произошло.

Инициатором создания и первым президентом Российской ассоциации по изучению головной боли был А. М. Вейн, один из основоположников отечественной алгологии. Он практически первым проявил интерес в этой проблеме. Все сотрудники, с которыми он начал, сегодня работают на нашей кафедре, и достаточно успешно — они великолепно владеют темой, имеют большой опыт, их приглашают с докладами на международные форумы. Профессор Андрей Борисович Данилов великолепно читает лекции перед самыми разными зарубежными аудиториями. И на «Вейновских чтениях» он — постоянный докладчик. А проблемы, в свое время разрабатываемые Александром Моисеевичем, традиционно обсуждаются на каждой конференции, и предстоящая не станет исключением.

— Валерий Леонидович, о предстоящей юбилейной конференции, пожалуйста, поподробнее. Насколько она будет отличаться от предыдущих?

— Предстоящая конференция, как всегда, будет мультидисциплинарной и предполагает обсуждение новейшей информации по самым разнообразным вопросам, представляющим интерес не только для неврологов и психиатров, но и для терапевтов разного профиля, семейных врачей, кардиологов, эндокринологов и других специалистов. У конференции насыщенная программа и очень плотный график работы в течение трех дней, что потребует активных усилий не только со стороны докладчиков и организаторов, но и всех слушателей. Дополнительно планируются симпозиумы с научными докладами (в том числе и зарубежных специалистов), пленарные заседания, сателлитные симпозиумы, школы, мастер-классы и клинические разборы, дискуссионные сообщения (дебаты на сцене). Кроме того, программа конференции предусматривает интерактивные курсы, специальные симпозиумы и конкурсы.

Мы приглашаем всех неврологов, а также врачей смежных специальностей принять участие в конференции, на которой, помимо образовательных программ и научных докладов, будет представлена традиционная специализированная выставка современных лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской литературы ведущих издательств, а также созданы условия для личных встреч и дружеского общения участников конференции. Участие в ее работе обещает быть интересным и полезным, и надеемся, будет способствовать повышению уровня наших профессиональных знаний, развитию междисциплинарного сотрудничества, а также укреплению деловых и дружеских связей.

— Спасибо большое, Валерий Леонидович!

Интегративная терапия остеоартрита: акцент на неденатурированный коллаген II типа

Лиля А. М.^{1,2}, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, зав. кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО;

Таскина Е. А.¹, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов;

Алексеева Л. И.^{1,2}, д-р мед. наук, начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов, профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО;

Кашеварова Н. Г.¹, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов;

Данилов Ан. Б.³, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины.

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва;

² Кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

³ Институт профессионального образования Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва.

Остеоартрит (ОА) остается широко распространенным заболеванием среди людей пожилого возраста, и по прогнозам его распространенность будет увеличиваться в связи с глобальным старением населения. Однако, несмотря на успехи современной официальной медицины, неудовлетворенность пациентов с ОА результатами конвенционального лечения заставляет их обращаться к поискам других эффективных методов и средств. Одним из новых перспективных средств, влияющих на воспаление, процессы дегенерации и регенерации в тканях суставов является неденатурированный (нативный) коллаген II типа, активное изучение которого происходит в последние годы. В обзоре описаны ключевые особенности структуры и иммуноопосредованного механизма действия нативного коллагена II типа, представлены результаты исследований неденатурированного (нативного) коллагена II типа, представлен новый фармаконутрицевтик Терафлекс® Ультра на основе глюкозамина и хондроитин сульфата в комбинации с неденатурированным (нативным) коллагеном II типа, гингеролом из экстракта имбиря, комплексом витаминов группы В и аскорбиновой кислотой.

Ключевые слова: остеоартрит, хондроитина сульфат, глюкозамин, фармаконутрицевтик, нативный (неденатурированный) коллаген II типа, оральная толерантность.

Abstract. Osteoarthritis (OA) remains a widespread disease among the elderly, and its prevalence is forecasted to increase due to the global aging of the population. However, despite the successes of modern official medicine, the dissatisfaction of patients with OA with the results of conventional treatment forces them to turn to traditional, complementary and alternative medicine in search of other effective methods and remedies. One of the new promising agents affecting inflammation, degeneration and regeneration processes in joint tissues is undenatured (native) type II collagen, which has been actively studied in recent years. The review describes the key features of the structure and immuno-mediated mechanism of action of native type II

collagen, presents the results of studies of undenatured (native) type II collagen, presents a new pharmaconutraceutical Teraflex® Ultra based on glucosamine and chondroitin sulfate in combination with undenatured (native) type II collagen, gingerol from ginger extract, a complex of B vitamins and ascorbic acid.

Keywords: *osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine, pharmaconutraceutical, native (undenatured) type II collagen, oral tolerance.*

Достижения современной медицины, ее интеграция с другими науками, доступность высокотехнологичных методов терапии — привели к увеличению продолжительности жизни населения во многих странах мира. Данные демографические трансформации внесли изменения в эпидемиологию заболеваемости и распространенности возраст-ассоциированных заболеваний. В частности, согласно данным глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Diseases, GBD), проводившегося Всемирной Организацией Здравоохранения, с 1990 по 2019 г. распространенность остеоартрита (ОА) в мире увеличилась на 113,25 % [1]. Показан рост распространенности не только ОА коленных суставов (КС), но и ОА других локализаций. Так, предполагаемые годовые изменения (Estimated annual percentage changes, EAPCs) для ОА КС составили 0,32 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,34), ОА тазобедренных суставов (ТБС) — 0,28 % (95 % ДИ 0,26–0,31), ОА других локализаций — 0,18 % (95 % ДИ 0,18–0,19). По данным другого исследования, выполненного под эгидой GBD, заболеваемость ОА суставов кистей с 1990 по 2019 г. увеличилась на 82 % — с 371 млн до 676 млн человек [2]. Таким образом, истинное число больных с клинически выраженным и рентгенологически позитивным ОА может достигать 1 млрд человек. Согласно прогнозу, в ближайшее время количество лиц с ОА будет увеличиваться в геометрической прогрессии за счет старения населения и эпидемии ожирения [3]. В частности, в докладе ООН было озвучено, что к 2050 г. численность населения в возрасте 60 лет и старше увеличится примерно в 2 раза [4]. Таким образом, ОА становится все более серьезной проблемой общественного здоровья, определяющей серьезные страдания, потерю трудоспособности и снижение качества жизни миллионов жителей Земли [5, 6]. Поэтому разработка новых и усовершенствование уже существующих методов терапии при ОА относятся к числу основных задач, стоящих перед медицинской наукой.

Современное лечение ОА подразумевает необходимость мультимодального мультидисциплинарного подхода с участием ревматологов, травматологов-ортопедов, терапевтов, неврологов, врачей общей практики, реабилитологов и других специалистов для оптимизации диагностики и комплексной терапии, которая направлена не только на ку-

пирование / уменьшение боли, но и на замедление прогрессирования структурных повреждений, улучшение психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов с этим диагнозом. В 2022 г. был опубликован междисциплинарный консенсус ведущих специалистов, занимающихся проблемой ОА, где сказано о том, что такая модель терапии, в первую очередь, должна оправдывать ожидания пациентов, что еще раз подчеркивает важность развития пациент-ориентированного и партисипативного подходов к улучшению взаимодействий между медицинскими специалистами и больными [7].

В настоящее время практикующие врачи все чаще обращаются при ведении пациентов с ОА к интегративной медицине, сочетающей в себе традиционные методы лечения с комплементарными. Традиционная терапия ОА предполагает использование комбинации немедикаментозных методов, которые должны применяться на протяжении всей жизни (образовательные программы, коррекция биомеханических нарушений, снижение массы тела, физические упражнения, при необходимости — физиотерапевтические процедуры), лекарственной терапии (симптоматические препараты замедленного действия — Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая локальные формы; внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты; опиоидные анальгетики; антидепрессанты и антиконвульсанты, которые можно применять при наличии нейропатической боли, центральной сенситизации или психоэмоциональных нарушений), и при необходимости, хирургической коррекции структурных нарушений [8].

SYSADOA относятся к базисной терапии ОА и должны назначаться сразу после установления диагноза, поскольку они обладают симптоматическим и противовоспалительным действиями, способны улучшать функциональное состояние суставов, а также замедлять прогрессирование заболевания при длительном их использовании. Среди всех SYSADOA наибольшая доказательная база эффективности и безопасности имеется у хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА). Многие эксперты относят данные препараты к болезням-модифицирующей терапии при ОА (DMOADs — disease modifying osteoarthritis drugs), так как имеются неопровержи-

мые подтверждения, основанные на серии метаанализов и систематических обзоров, доказывающих, что на фоне их применения замедляется рентгенологическое прогрессирование и отмечается симптоматическое улучшение. Считается, что одновременное использование ХС и ГА оказывает синергетическое действие и позволяет добиться большего эффекта, чем применение отдельных препаратов в качестве монотерапии.

Кокрановский обзор 2015 г. [9] подтвердил преимущества ХС и/или комбинации ХС + ГА перед плацебо по анальгетическому действию: боль по ВАШ (стандартизированная разница средних (Standardised Mean Difference, SMD) = -0,65; 95 % ДИ от -0,96 до -0,34; $p < 0,001$); комбинации ХС + ГА в сочетании с НПВП перед активным контролем (только НПВП) по обезболивающему эффекту: боль по ВАШ (SMD = 1,41; 95 % ДИ от -2,18 до -0,63; $p = 0,0004$); по улучшению общего состояния здоровья по ВАШ (SMD = 1,43; 95 % ДИ 1,29–1,58; $p < 0,00001$) и уменьшению скованности по индексу WOMAC [Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index] (SMD = -7,72; 95 % ДИ от -15,36 до -0,08; $p = 0,05$). В этой работе еще раз установлена высокая безопасность комбинации ХС + ГА, сопоставимая с плацебо.

В масштабном (61 РКИ) сетевом метаанализе X. Zhu и соавт. [10] оценивались эффективность и безопасность ХС и ГА в качестве монотерапии или в комбинации, по сравнению с целекоксибом, парацетамолом и плацебо. По степени снижения боли по WOMAC первое место занимал целекоксиб, второе — комбинация ХС + ГА, третье — монотерапия ХС, далее следовали ацетаминофен и ГА. При оценке функциональной способности все терапевтические интервенции имели преимущество перед плацебо, однако наилучшие результаты отмечались при использовании целекоксиба (SMD = -0,65; 95 % ДИ от -0,8 до -0,53) и комбинации ХС + ГА (SMD = -0,48; 95 % ДИ от -0,8 до -0,17). Авторы также отметили высокий профиль безопасности у комбинированного препарата, который был идентичен плацебо (OR = 0,62; 95 % ДИ 0,35–1,09), и рекомендовали популяризировать его применение.

Серьезным обоснованием структурно-модифицирующего эффекта ГА и ХС является недавно опубликованная работа W. Yang и соавт. [11], представляющая большой систематический обзор и метаанализ 28 РКИ ($n = 11890$). Было показано, что ГА и ХС оказывают структурно-модифицирующее действие, а также улучшают функциональную способность суставов: SMD для ГА равнялась 0,16 (95 % ДИ 0,04–0,28) и -0,17 (95 % ДИ от -0,28 до -0,07) соответственно, для ХС — 0,21 (95 % ДИ 0,1–0,32) и -0,15 (95 % ДИ от -0,26 до -0,03).

Большой интерес представляют результаты систематического обзора и метаанализа Z. Meng и соавт. [12], включавшего 8 РКИ (3793 пациентов с ОА, 1067 из которых получали комбинацию ХС и ГА, а 2726 — другие виды лечения, в том числе монотерапию ХС или ГА), где было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии ХС и ГА над другими медикаментозными интервенциями. На фоне данного лечения наблюдалось значимое снижение суммарного индекса WOMAC (средняя разница, Mean Difference, MD = -12,04; 95 % ДИ от -22,33 до -1,75, $p = 0,02$), скованности по WOMAC (MD = -4,70; 95 % ДИ от -8,57 до -0,83; $p = 0,02$), а также замедление рентгенологического прогрессирования (MD = -0,09; 95 % ДИ от -0,18 до -0,00; $p = 0,04$).

К лекарственным средствам, содержащим комбинацию ХС и ГА, относится препарат Терафлекс®, который давно успешно используется в нашей стране. На сегодняшний день имеется внушительная доказательная база его эффективности и безопасности. Недавно опубликованы результаты работы [13], в котором оценивалась эффективность комбинации ГА гидрохлорида 500 мг и ХС 400 мг (по 3 капсулы в день первые 3 недели, затем по 2 капсулы в день) у 1102 пациентов с ОА КС и/или ТБС в условиях реальной клинической практики. При обеих локализациях ОА в течение длительного периода наблюдения (56–64 недель) отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение индексов Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) и Hip Injury and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS) — как суммарных показателей, так и их составляющих (боль, симптомы, скованность, физическая активность и качество жизни). Улучшение самочувствия больных привело к существенному снижению потребности в НПВП: с 43,1 % в начале, до 13,5 % в конце периода наблюдения ($p < 0,001$). В этом исследовании еще раз подтвержден благоприятный профиль безопасности у препарата, применение которого позволяет достигать выраженного терапевтического эффекта у пациентов с ОА различных локализаций. Кроме того, современная научная литература описывает широкий спектр других патологических состояний, при которых ХС и ГА оказывают благоприятное влияние. В частности, увеличивается доказательная база в пользу снижения риска развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, а также летальности. Эти положительные эффекты комбинации ГА и ХС позволяют эффективно использовать её у пациентов с ОА, в том числе с серьезной сопутствующей патологией [6].

Однако, современная практика лечения ОА и разочарованность некоторых пациентов с ОА в связи с отсутствием заметного улучшения состояния

их здоровья при использовании только традиционных методов терапии [14], диктуют необходимость расширения методов лечения, в том числе за счет использования фармаконутрицевтиков, которые можно считать новым классом биологически активных добавок, сочетающих в себе фармакологически активные вещества с функциональными нутриентами [15]. Фармакологически активные вещества («фармацевтики») — вещества, оказывающие лечебное и/или профилактическое воздействие на организм и имеющие фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Под «функциональными ингредиентами» понимаются компоненты пищи, которые оказывают дополнительное позитивное влияние на организм человека и/или снижают риск развития хронических заболеваний. Наиболее ценными, очевидно, являются такие фармаконутрицевтики, эффективность и безопасность компонентов которых имеет надежную доказательную базу. Так, в крупном систематическом обзоре с сетевым метаанализом Кокрейновских обзоров была подтверждена эффективность ряда нутрицевтических компонентов, таких как неденатурированный коллаген II типа, экстракт имбиря, витамин D и некоторых других [16–18].

Интересной перспективой для включения в комплексную терапию ОА является неденатурированный (нативный) коллаген II типа (НК-II). За последнее десятилетие появились неопровержимые доказательства его эффективности и безопасности при лечении этого заболевания, причем научная база по НК-II регулярно пополняется новыми публикациями. В одном из первых метаанализов (2018 г.) [19], посвященном пищевым добавкам, на основании единственного рандомизированного клинического исследования сообщалось о значительном позитивном влиянии НК-II на боль и функцию суставов в краткосрочном и среднесрочном периодах наблюдения при ОА КС (соответственно, боль: SMD = -0,67, 95 % ДИ от -1,01 до -0,33 и -0,77 и 95 % ДИ от -1,16 до -0,38; функция: SMD = -0,55, 95 % ДИ от -0,94 до -0,17 и SMD = -0,59, 95 % ДИ от -0,98 до -0,2). Результаты этой работы позволили рабочей группе EULAR включить НК-II с низким качеством доказательств, но умеренным клиническим эффектом, в рекомендации по изменению образа жизни пациентов с ОА [20].

J. García-Coronado и соавт. [21] в 2019 г. представили метаанализ 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (продолжительность 10–48 недель, n = 519), подтвердивший эффективность приема различных видов коллагена (пептиды коллагена, гидролизированный коллаген или НК-II) при ОА: отмечено статистически значимое снижение суммарного индекса WOMAC (взвешенная разность



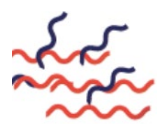


средних — weighted mean difference, WMD = -8,0; 95 % ДИ от -13,04 до -2,95; p = 0,002), скованности по WOMAC (WMD = -0,41; 95 % ДИ от -0,74 до -0,08; p = 0,01) и боли ВАШ (WMD = -16,57; 95 % ДИ от -26,24 до -6,89; p < 0,001).

В недавно опубликованном систематическом обзоре P. Kumar и соавт. [22], включавшем 8 РКИ (длительность работ от 3 до 6 месяцев, n = 243), сравнивалась эффективность НК-II с плацебо, ХС, ГА, ацетаминофеном. Согласно полученным результатам, нативный коллаген значимо способствовал снижению боли по ВАШ по сравнению с плацебо (MD = -1,65, 95 % ДИ от -2,77 до -0,54, p = 0,004) и индекса WOMAC по отношению к различным препаратам контроля (MD = -8,91, 95 % ДИ от -13,74 до -4,08, p = 0,0003). Во многих работах авторы отметили быстрое развитие анальгетического действия у НК-II, уже через 1 месяц регистрировалось статистически значимое снижение боли, причем дальнейшее улучшение выявлялось на протяжении всего периода наблюдения [23, 24].

Действительно, терапевтический потенциал НК-II подтвержден в большой серии хорошо организованных клинических исследований. Так, недавно была опубликована статья D. Martínez-Puig и соавт. [25], где в 9 из 10 работ продемонстрирован значимый симптоматический эффект нативного коллагена. Причем авторы отмечают, что в работах, изучавших гидролизированные формы коллагена при ОА, можно обнаружить огромную вариабельность, так как используются разные дизайны, препараты для сравнения, дозировки, схемы введения (по отдельности или в комбинации), источники происхождения и продолжительность наблюдений, что затрудняет получение общих выводов.

Доступные исследования предполагают четкую связь между физико-химической структурой коллагена (табл. 1) и механизмом его действия. Только нативные коллагены сохраняют пространственную структуру тройной спирали, в том числе активные эпитопы, благодаря которым и опосредуется специфический иммуноопосредованный механизм действия. Первоначально предполагалось, что все виды пищевых коллагенов могут абсорбироваться в желудочно-кишечном тракте и способствовать увеличению синтеза макромолекул внеклеточного матрикса хондроцитами [25]. Именно коллаген II типа является основным структурным белком хряща, обеспечивающим форму, стабильность, трехмерный каркас и механическую прочность ткани, а также упорядоченность межклеточных взаимодействий, их миграцию и фиксацию. В дальнейшем было продемонстрировано, что этот механизм действия характерен для коллагеновых пептидов и гидролизо-

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных продуктов коллагена (адаптировано [25]).

Коллагеновый продукт	Молекулярный вес	Перекрестные связи	Пространственная структура	Активные эпитопы
Неденатурированный (нерастворимый нативный) коллаген II типа	 Active epitope Type II collagen	Есть	Сохранена	Есть
Растворимый нативный коллаген II типа	 Active epitope Type II collagen 300 кДа	Растворимые нативные коллагены характеризуются меньшим количеством поперечных связей по сравнению с НК-II	Сохранена	Есть
Желатин (денатурированный коллаген)	 15–250 кДа	Нет	Не сохранена	Нет
Гидролизированный коллаген	 1–10 кДа	Нет	Не сохранена	Нет
Биоактивные коллагеновые пептиды		Нет	Не сохранена	Нет

ванных форм коллагена, которые лишены активных эпитопов и пространственной конфигурации. Совершенно другое действие свойственно для нативных коллагенов II типа, которые вызывают иммуноопосредованный ответ, называемый оральной толерантностью. Согласно этому механизму действия, НК-II снижает аутоиммунные реакции против фрагментов эндогенного коллагена II типа.

При ОА происходит деструкция собственного коллагена, поврежденный коллаген рассматривается иммунной системой как чужеродная субстанция, приводя к активации клеток иммунной системы, способствуя усилению воспалительных реакций, вызывая дозозависимую индукцию матричной металлопротеиназы (ММП) — 1, ММП-3, ММП-13, ММП-14, цитокинов, интерлейкинов (ИЛ) — 1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, белков внутриклеточной передачи сигналов (МАРК-p38, NF- κ B) и др., что в конечном итоге приводит к деградаци хрящевой ткани.

Пероральный НК-II становится объектом «тренировки» иммунной системы. НК-II проникает через просвет кишечника с помощью различных механизмов (путем трансцитоза через микроскладчатые клетки, захвата дендритными клетками и пр.); далее контактирует за счет активных эпитопов с антиген-презентирующими клетками, расположенными в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (GALTs). Последние представляют информацию об антигене Т-клеткам, индуцируя их дифференци-

ровку в регуляторные Т-клетки (Tregs). Tregs, попадая в большой круг кровообращения, достигают хрящевой ткани суставов. В хряще Tregs ингибируют воспалительный каскад, выделяя ряд противовоспалительных субстанций, таких как ИЛ-10, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и тканевой фактор роста — β (TGF- β), одновременно снижая количество провоспалительных цитокинов. Таким образом, фрагменты коллагена, образующиеся при повреждении хрящевой ткани, перестают быть «мишенью» для клеток иммунной системы, тем самым, снижая воспалительные реакции в тканях сустава [26].

Несмотря на существенный объем публикаций, посвященных коллагенам II типа, ключевые звенья механизма их фармакологического действия требуют последующего уточнения. Дальнейшее изучение механизмов действия препарата представляется крайне перспективным в отношении разработки новых подходов к терапии не только ОА, но и других заболеваний [27].

В настоящее время на нашем рынке появился новый фармаконутрицевтик — Терафлекс® Ультра, содержащий НК-II (40 мг), ГА гидрохлорид (1500 мг), ХС (1000 мг), комплекс витаминов группы В, витамин С и экстракт корня имбиря (300 мг). Представляется, что эта биологически активная добавка за счет сочетанного действия его активных, хорошо изученных компонентов и нового компонента — НК-II станет эффективным средством в комплексном ведении

пациентов с ОА различных локализаций, в том числе при ОА суставов позвоночника. В ближайшем будущем планируется проведение РКИ в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, где будет изучаться ее эффективность и безопасность при различных фенотипах ОА.



Литература

- Long H., Liu Q., Yin H., et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jul;74(7):1172-1183. doi: 10.1002/art.42089.
- Wan J., Qian X., He Z., et al. Epidemiological trends of hand osteoarthritis from 1990 to 2019: Estimates from the 2019 Global Burden of Disease study. *Front Med (Lausanne).* 2022 Dec 12;9:922321. doi: 10.3389/fmed.2022.922321. eCollection 2022
- Turkiewicz A., Petersson I.F., Björk J., et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a populationbased study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Nov;22(11):1826-32. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.015. Epub 2014 Jul 30.
- Source: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects: The 2017 Revision.*
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. *Терапия.* 2022;(5):119-128. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., et al. Resolution of the consensus of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Terapiya.* 2022;(5):119-128. (In Russ.)].
- Лила А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. *Современная ревматология.* 2022;16(2):99-106. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-99-106> Lila A.M., Taskina E.A., Alekseeva L.I., Kashevarova N.G. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(2):99-106. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-99-106>.
- Veronese N., Cooper C., Bruyère O., et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs.* 2022 Sep;82(13):1347-1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5. Epub 2022 Sep 16.
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. *Современная ревматология.* 2021;15(5):68-75. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75. Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(5):68-75. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75
- Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
- Zhu X., Sang L., Wu D., et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5
- Yang W., Sun C., He S.Q., et al. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis – a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2021 Jul;36(7):2085-2093. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z. Epub 2021 Apr 12
- Meng Z., Liu J., Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022 Jan 13. doi: 10.1007/s00402-021-04326-9.
- Lila A.M., Alekseeva L.I., Baranov A.A., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Lapkina N.A., Trofimov E.A. Chondroitin sulfate and glucosamine combination in patients with knee and hip osteoarthritis: A long-term observational study in Russia. *World J Orthop.* 2023 Jun 18;14(6):443-457. doi: 10.5312/wjo.v14.i6.443. PMID: 37377986; PMCID: PMC10292059.
- Khan M.U., Jamshed S.Q., Ahmad A., Bidin M.A., Siddiqui M.J., Al-Shami A.K. Use of complementary and alternative medicine among osteoarthritic patients: a review. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016;10:Je01-6
- Полужатова Е.А., Бенишвили А.Г., Масленников Р.В. Нутрицевтики и «фармацевтики». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(2):68-75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-68-75>
- Smedslund G., Kjekken I., Musial F., Sexton J., Østerås N. Interventions for osteoarthritis pain: A systematic review with network meta-analysis of existing Cochrane reviews. *Osteoarthritis Cartilage Open.* 2022 Feb 15;4(2):100242. doi: 10.1016/j.ocarto.2022.100242. eCollection 2022 Jun.
- Ulrichsen M., Kristoffersen A.E., Kjekken I., Haugen I.K. Characteristics of persons with hand osteoarthritis visiting complementary and alternative medicine providers. *Osteoarthritis Cartilage Open.* 2021 Dec; 3(4): 100220. doi: 10.1016/j.ocarto.2021.100220
- Fuggle N.R., Cooper C., Oreffo R.O.C., et al. Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Apr;32(4):547-560. doi: 10.1007/s40520-020-01515-1. Epub 2020 Mar 13.
- Liu X., Machado G.C., Eyles J.P., et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018;52:167-75.
- Gwinnett M.J., Wiecek M., Rodríguez-Carrio J., et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open.* 2022 Jun;8(2):e002167. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002167.
- García-Coronado J.M., Martí-ñez-Olvera L., Elizondo-Oman R.E., et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop.* 2019;43:531-8. DOI: 10.1007/s00264-018-4211-5.
- Kumar P., Bansal P., Rajnish R.K., et al. 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.
- Costa A.P., Teixeira V.C., Pereira M., et al. Associated strengthening exercises to undenatured oral type II collagen (UC-II). A randomized study in patients affected by knee osteoarthritis. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal* 2020; 10: 481-92. doi: 10.32098/mltj.03.2020.18
- Sadigursky D., Magnavita V.F.S., Sá C.K.C., et al. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Acta Ortop Bras.* 2022 Apr 15;30(2):e240572. doi: 10.1590/1413-785220223002240572. eCollection 2022.
- Martínez-Puig D., Costa-Larrión 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.
- Asnagli H., Martire D., Belmonte N., et al. Type 1 Regulatory T Cells Specific for Collagen Type II as an Efficient Cell-Based Therapy in Arthritis. *Arthritis Res.* 2014, 16, R115.
- Campos L.D., Santos Junior V.A., Pimentel J.D., et al. Collagen supplementation in skin and orthopedic diseases: A review of the literature *Heliyon.* 2023 Mar 28;9(4):e14961. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14961.

Статья публикуется при поддержке АО «Байер». CH-20240206-87.

Витамины группы В в нервной системе: современные знания о биохимических способах действия и синергизме тиамина, пиридоксина и кобаламина

Реферативный перевод

Источник: CNS Neurosci Ther. 2020;26:5–13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>

Carlos Alberto Calderón-Ospina¹, Mauricio Orlando Nava-Mesa² (ID)

¹ Центр генетических и геномических исследований (CIGGUR), научная группа GENIUIROS, школа медицины и медицинских наук, Университет Розарио, Богота, Колумбия

² Нейробиологическая научная группа (NEUROS), школа медицины и медицинских наук, Университет Розарио, Богота, Колумбия

1. ОСНОВЫ

Восемь витаминов группы В: В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), В₃ (ниацин), В₅ (пантотеновая кислота), В₆ (пиридоксин), В₇ (биотин), В₉ (фолат) и В₁₂ (кобаламин) входят в группу химически очень неоднородных необходимых веществ, выполняющих разнообразные функции в человеческом организме [1–3]. Несмотря на отсутствие биохимического родства, отнесение их к одной группе оправданно, так как часто они содержатся в одних и тех же пищевых продуктах [1] и все являются водорастворимыми. Организм млекопитающих не способен синтезировать витамины В, следовательно, они должны поступать в достаточном количестве с пищей. Хотя большинство этих витаминов образуется растениями, их косвенным источником могут быть и животные продукты, такие как мясо, молочные продукты и яйца. Только витамин В₁₂ образуется не растениями, а бактериями, обитающими в передних отделах желудочно-кишечного тракта жвачных или в толстой кишке человека, и поэтому содержится исключительно в животных продуктах, таких как печень, рыба, яйца или молочные продукты. Однако, витамин В₁₂, образуемый бактериями в толстой кишке человека, недоступен для всасывания, которое происходит только выше, в слизистой оболочке подвздошной кишки по ме-

ханизму, опосредованному внутренним фактором [2–4]. Все витамины группы В играют жизненно важные роли в качестве коферментов ферментативных реакций в разных биологических системах [1, 5]. Хотя эти роли различны, они тесно взаимосвязаны и дополняют друг друга [2, 6]. Чтобы выполнять функцию кофермента, биологически активная форма соответствующего витамина (кофермент) должна связаться с соответствующим белком (ферментом), активировав его, и этот новообразованный комплекс голофермента делает возможными клеточные процессы [2, 3]. Некоторые из витаминов В не только способствуют важным физиологическим функциям во всем организме, но и обладают нейроспецифическими функциями [1]. Эти витамины, которые часто называют «нейротропными», играют особые и жизненно необходимые роли как в центральной (ЦНС), так и в периферической (ПНС) нервной системе. Хорошо известно, что рацион и, следовательно, поступление питательных веществ сильно влияет на нормальные функции ЦНС и ПНС [7]. В частности, витамины В₁, В₆ и В₁₂ необходимы для поддержания здоровья нервной системы [2, 8]. Взаимодействие между пиридоксином и кобаламином в метиониновом цикле, а также их участие в цикле лимонной кислоты вместе с другими витаминами группы В,

включая тиамин, дает основания полагать, что эти витамины связаны биохимически [2, 9]. Действительно, обнаружена значимая связь между когнитивными нарушениями и дисфункцией цикла метионина-гомоцистеина, которая проявляется низкой концентрацией витаминов В₆ и В₁₂ [9–11]. Данные говорят о том, что значительная часть населения страдает от недостаточности одного или более из этих нейротропных витаминов В. Важность витаминов В в контексте функционирования нервов подчеркивается существованием множества неврологических нарушений, таких как энцефалопатия Вернике, депрессия, бери-бери, судороги, подострая сочетанная дегенерация спинного мозга или периферическая нейропатия (ПН), связанных с недостаточностью одного или нескольких из этих нейротропных витаминов В [2, 6, 8, 9, 12, 13]. Кроме того, значимость этих витаминов подчеркивается тем фактом, что они способны облегчить некоторые неврологические нарушения даже при отсутствии (окончательных) доказательств недостаточности [2, 14, 15]. Действительно, в нескольких работах указывается, что определенные добавки комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ действуют синергически и улучшают двигательный контроль, облегчают нейропатию, ноцицептивную и нейропатическую боль [16–19]. Цель настоящего обзора — собрать информацию о наиболее важных биохимических путях с участием витаминов группы В, в особенности тиамина, пиридоксина и кобаламина, и их связи с неврологическими функциями и симптомами, связанными с недостаточностью. Мы также даем обзор возможных биохимических синергизмов между этими нейротропными витаминами и обсуждаем основные роли, которые могут способствовать такому синергизму.

2. БИОХИМИЧЕСКИЙ СПОСОБ ДЕЙСТВИЯ И РОЛЬ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

2.1. Витамин В₁ (тиамин)

Связь витамина В₁, также известного как тиамин, с функциями нервной системы известна уже давно. Связь между недостаточностью тиамина и развитием смертельных заболеваний, таких как бери-бери, синдром с нарушением ПНС вследствие полиневрита и/или сердечно-сосудистыми симптомами, и нейропсихиатрический синдром Вернике-Корсакова с энцефалопатией и психозом, известна с начала-середины 20 века [3, 20].

В целом, тиамин необходим для многих физиологических функций и, помимо других ролей, участвует в метаболизме глюкозы, поддержании функции мембран нервных клеток и синтезе миелина и несколь-

ких типов нейромедиаторов (например, ацетилхолина, серотонина и аминокислот) [20–23].

Однако наиболее важной функцией тиамина считается его значимая роль в энергетическом метаболизме клетки, так как он служит необходимым кофактором для превращений углеводов, помогая снабжать нервные клетки энергией [24, 25]. Такое непрерывное снабжение энергией необходимо, так как нервные клетки, особенно головного мозга, потребляют много энергии для поддержания своих функций и предотвращения преждевременного старения, но почти лишены возможности запасаения высокоэнергетических соединений [7]. Точнее, одним из основных действий тиамина является обеспечение биохимических стадий процессов получения энергии в пентозофосфатном пути, гликолизе и цикле Кребса (цикле лимонной кислоты). Эти процессы поставляют нервным клеткам энергию, главным образом в форме аденозинтрифосфата (АТФ) или никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), что, в свою очередь, необходимо для множества других клеточных процессов и реакций в нервах [20, 23, 26]. Таким образом, витамин В₁ также косвенно необходим для синтеза нуклеиновых кислот, нейромедиаторов и миелина, требующего энергии [20, 23–26]. Таким образом, тиамин даже способствует повышению скорости проведения импульсов по нервам, так как участвует в поддержании миелиновых оболочек [23, 25]. Так как вышеупомянутые пути не только производят энергию, но и обладают восстановительным свойством, полагают, что тиамин также действует как антиоксидант, защищая нервные клетки [3, 20].

Также полагают, что тиамин, в дополнение к функциям кофермента, непосредственно участвует в нервной стимуляции за счет влияния на структуру и функции клеточных мембран и их способность регулировать ионные каналы [22, 23, 25, 27]. Кроме того, благодаря антиоксидантным свойствам, достаточные количества тиамина способны даже предотвратить повреждения клеток вследствие гипергликемии [25, 28].

На молекулярном уровне после поступления в клетки, обычно за счет активного процесса, свободный тиамин сначала фосфорилируется с образованием биологически активного тиаминдифосфата (ТДФ), который также называют тиаминпирофосфатом (ТПФ). ТПФ действует как кофермент для ферментов, использующих тиамин, в трех основных путях метаболизма глюкозы; в частности, для транскетолазы (ТК) пентозофосфатного пути, пируватдегидрогеназы (ПДГ) в пути гликолиза и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы (АКД) в цикле Кребса (рис. 1) [24–26]. Каждый из этих ферментов может выполнять свою функцию только в форме голофермен-

та, состоящего из нескольких компонентов. Таким образом, добавление тиамин к комплексу имеет решающее значение для функциональности фермента. Пентозофосфатный путь, в котором образуется молекула сахара рибозо-6-фосфат и источник энергии НАДФ, включает ТПФ-активированную ТК в цитозоле для превращения рибозо-6-фосфата в глицеральдегид-3-фосфат. Затем молекулы пентозофосфатного пути используются для синтеза нуклеиновых кислот, сложных сахаров, коферментов, стероидов, жирных кислот, аминокислот, нейромедиаторов и глутатиона. За счет своей функции ТК также соединяет пентозный путь с гликолизом [24, 26, 29].

В противоположность этому, активируемые ТПФ ферменты, ПДГ и АКД выполняют специальные функции в гликолизе и цикле Кребса, в частности, обеспечивая клетки энергией в форме АТФ. Кроме того, ПДГ индуцирует образование ацетил-кофермента А (CoA), предшественника нейромедиатора ацетилхолина, и способствует выработке миелина, необходимого для построения оболочек аксонов нервных клеток [3, 26]. АКД в цикле Кребса, с другой стороны, помогает поддерживать уровни нейромедиаторов (например, глутамата, ГАМК и аспартата) и синтез белков [26].

В случае недостаточности витамина В₁ снижается уровень активности всех трех ферментов, упомянутых выше; однако активность ТК может быть наи-

более чувствительным показателем, а активность АКД — самым ранним изменением. Так как витамин В₁ необходим для производства энергии (АТФ и НАДФ) и нормальной функции нервных клеток, его недостаток может привести к гибели или повреждению нейронов [30]. Недостаток тиамин влияет как на ЦНС, так и на ПНС, и клинически может проявляться по-разному. В целом, неврологические симптомы недостатка тиамин включают спутанность сознания, психомоторную заторможенность, нарушение мышления, долговременной памяти и когнитивной функции, конфабуляции, атаксию и потерю способности воспринимать вибрацию и положение тела [21, 24]. Если тиамин присутствует в количествах, недостаточных для ЦНС, страдают таламус и сосцевидные тела (часть гипоталамуса) [31]. Энцефалопатию Вернике и психоз Корсакова (которые часто называют синдромом Вернике-Корсакова), определенно можно считать самыми серьезными проявлениями недостаточности тиамин со стороны ЦНС [20, 30]. Например, полагают, что при энцефалопатии Вернике недостаточность тиамин провоцирует апоптоз клеток в результате токсичности N-метил-D-аспартата (NMDA) и, следовательно, вызывает неврологические симптомы [32]. В ПНС типичные проявления недостаточности тиамин включают полиневрит и паралич, как при патологии

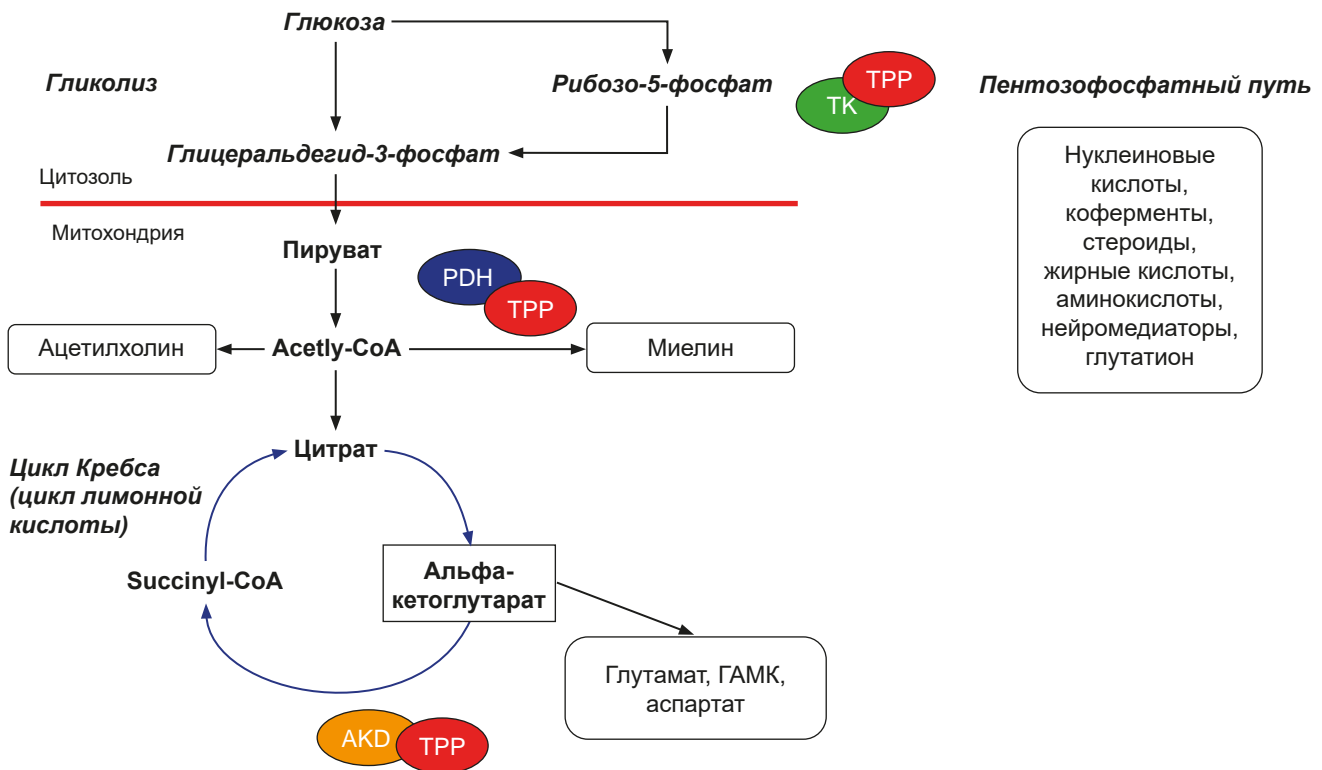


Рис. 1. Биохимический механизм действия витамина В₁ (тиамин). Модифицированная и упрощенная иллюстрация на основе [24, 26]. TPP, тиаминпирофосфат; ТК, транскетоллаза; PDH, пируватдегидрогеназа; АКД, альфа-кетоглутаратдегидрогеназа; CoA, кофермент А; ГАМК, гамма-аминомасляная кислота

бери-бери [3, 20]. В чувствительной нервной системе она приводит к нарушению осязания, вызывает боль, изменения температурной чувствительности и потерю чувствительности к вибрации. В двигательной системе паралич обычно начинается с дистальных частей нижних конечностей и прогрессивно распространяется. Это проявляется растущей мышечной слабостью, нарушением сухожильных рефлексов, атрофией мышц ног [21]. Сейчас недостаточность тиамина в развитых странах редка, однако в определенных уязвимых популяциях она очень распро-

странена [22, 24]. Например, это затрагивает до 80 % алкоголиков [23], до 98 % диабетиков [33] и примерно треть пациентов, находящихся на диализе, с измененным ментальным состоянием [34].

Так как витамин В₁ играет значимую роль в путях, способствующих созданию восстановительной среды в клетках, его недостаточность приводит к окислительному стрессу, способному привести к повреждениям и гибели клеток, способствуя дополнительным симптомам и сопутствующим нарушениям [20, 24–26].

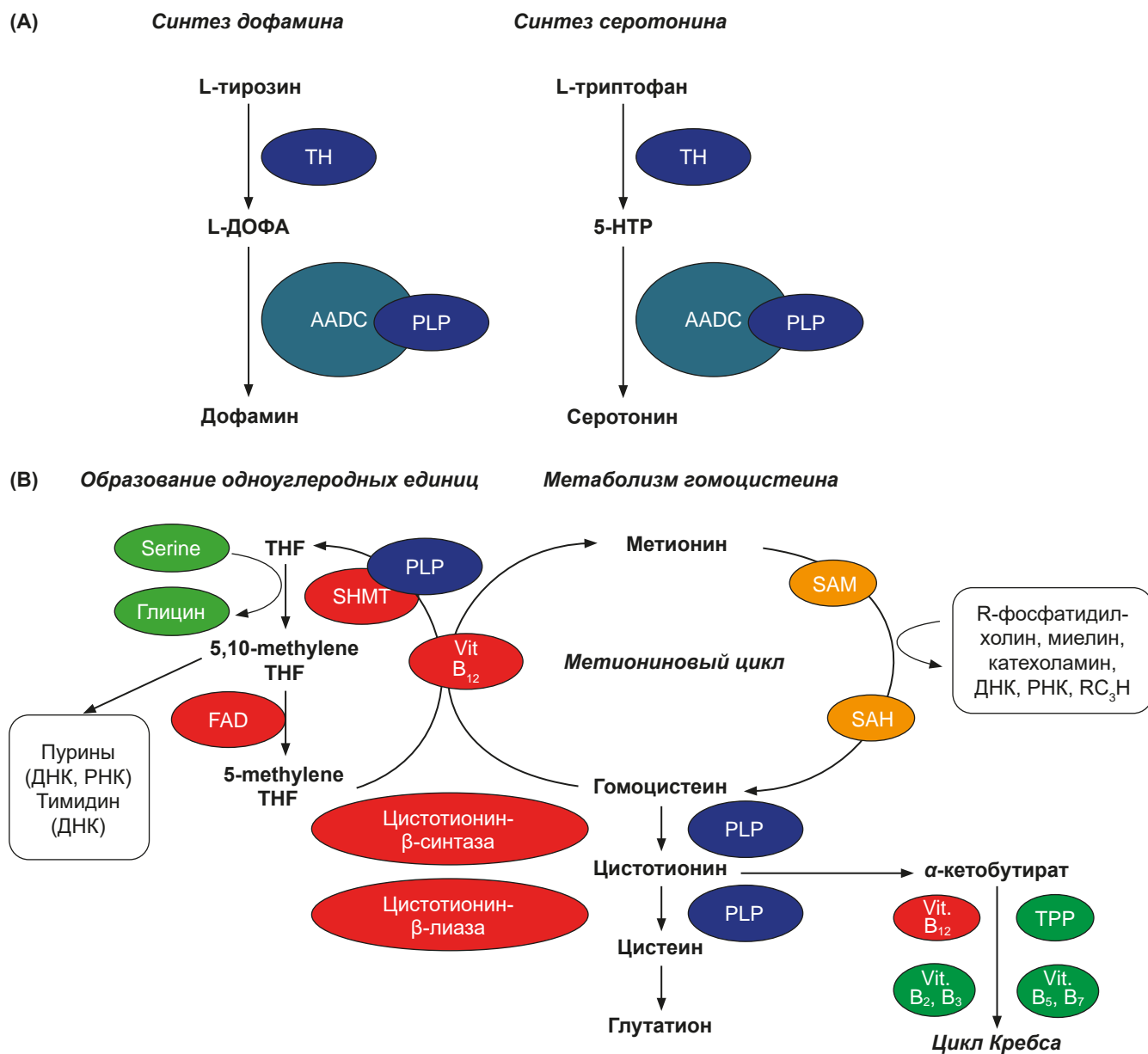


Рис. 2. Биохимический механизм действия витамина В₆ (пиридоксина). А, роль PLP в синтезе дофамина и серотонина. В, роль PLP и витамина В₁₂ в одноуглеродном метаболизме и метаболизме Hsu. Роль витаминов В в взаимосвязанных циклах метионина и лимонной кислоты. Модифицированная и упрощенная иллюстрация на основе [36, 42, 43]. TH, тирозингидроксилаза; AADC, декарбоксилаза ароматических L-аминокислот; PLP, пиридоксаль-5'-фосфат; 5-НТФ, 5-гидрокситриптофан; THF, тетрагидрофолат; SHMT, серин-гидроксиметилтрансфераза; FAD, флаavin-адениндинуклеотид; SAM, S-аденозилметионин; SAH, S-аденозилгомоцистеин; R, акцептор метильной группы

Подводя итог, эти примеры четко показывают, насколько важен тиамин для функции нервной системы за счет своего активирующего действия на возбудимость нейронов и метаболизм, а также антиоксидантных эффектов.

2.2. Витамин В₆ (пиридоксин)

Витамин В₆ (пиридоксин) открыт в 1934 г., и на данный момент известно более 140 его функций как кофермента [3, 31, 35]. Хотя его функции намного шире, наиболее известной является его роль в синтезе нейромедиаторов, таких как дофамин из L-ДОФА, серотонин из 5-гидрокситриптофана и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) из глутамата [1, 3, 5, 31, 36, 37]. В соответствии с функцией, связанной с вышеупомянутыми нейромедиаторами (и другими), пиридоксин влияет на адренергическую, серотонинергическую и глутаминергическую системы. Пиридоксину часто приписывают нейропротективную роль, которая, по-видимому, связана в основном с его способностью регулировать глутаминергическую систему и, следовательно, содержание ГАМК и глутамата. Так как ГАМК служит основным тормозным нейромедиатором, представляется очевидным, что недостаточность ГАМК может привести к серьезным последствиям, таким как судороги. Повышенное содержание предшественника ГАМК глутамата, возбуждающего нейромедиатора, может быть связано с судорогами, тогда как введение ГАМК или пиридоксина может прекратить судорожную активность [1, 3, 36]. Кроме того, введение пиридоксина даже ослабляет эксайтотоксическое действие нейротоксической домоевой кислоты [38]. Кроме того, показано, что витамин В₆ необходим во время беременности и для постнатального развития головного мозга, вероятно, также за счет регуляции содержания ГАМК.

У крыс, испытывавших недостаток витамина В₆ в этот период, обнаружены значительно меньшие уровни ГАМК и необратимое повреждение мозга [39].

Только нефосфорилированные витаминеры В₆ способны проникать через клеточные мембраны, включая гематоэнцефалический барьер [40], и, следовательно, поступать в клетки, В₆ фосфорилируется внутри клеток с образованием активных взаимопревращаемых 5'-фосфатных эфиров пиридоксин-5'-фосфата (PNP), пиридоксаль-5'-фосфата (PLP; наиболее важный вариант кофермента) и пиридоксамин-5'-фосфата (PMP) [36]. Кроме необходимой роли в образовании нейромедиаторов, PLP также действует как кофермент при образовании одноуглеродных звеньев и метаболизме цистеина, поддерживает синтез и расщепление углеводов и жиров, а также способствует высвобождению из пищи энергии, необходимой для метаболизма белков и аминок-

кислот [3, 31, 36, 41]. PLP также служит кофактором в синтезе сфинголипидов и, следовательно, важен для образования миелина [5, 36, 38].

Что касается синтеза нейромедиаторов, PLP способствует, например, катализу на конечной стадии синтеза дофамина и серотонина, то есть ферментативному декарбоксилированию L-ДОФА в дофамин и 5-гидрокситриптофана в серотонин (рис. 2A). В обоих путях успешная выработка нейромедиаторов зависит от активности декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (AADC), которая, в свою очередь, по существу зависит от PLP [37, 42, 43].

В одноуглеродном метаболизме, активируемая PLP серингидроксиметилтрансфераза (SHMT), катализирует процесс генерации одноуглеродных единиц из серина и активируется связью с тетрагидрофолатом (ТГФ). В этом пути образуется 5,10-метилтен-ТГФ для синтеза нуклеиновой кислоты и донор метильной группы 5-метил-ТГФ, который необходим для синтеза белка и метилирования гомоцистеина (Нсу) до метионина в процессе, также зависящем от витамина В₁₂ и фолата. Значительная пропорция образующегося метионина превращается в S-аденозилметионин (SAM), универсальный донор метильных групп, необходимых для синтеза ДНК, РНК, гормонов, нейромедиаторов, липидов мембраны, белков и др. Являясь промежуточным соединением метаболизма метионина, Нсу может направляться по двум путям. Если метионин присутствует в избытке или требуется цистеин, он будет превращаться через промежуточные продукты цистатионин и цистеин в глутатион. При недостаточности метионина, с другой стороны, он реметилюруется с образованием метионина по описанному выше пути (рис. 2B) [36, 44].

На роль пиридоксина в нервной системе четко указывает его эффект при судорогах, зависящих от пиридоксина — врожденном нарушении у младенцев, когда судороги не поддаются лечению распространенными противосудорожными препаратами [3, 36]. В связи с важной функцией кофермента в пути синтеза нейромедиаторов и миелина, недостаточность витамина В₆ способна сильно нарушить функцию ЦНС и ПНС [1, 3, 5, 36]. С биохимической точки зрения частичная недостаточность витамина В₆ может сказаться на некоторых ферментах сильнее, чем на других, что приведет к более выраженному истощению некоторых нейромедиаторов и дисбалансу между разными нейромедиаторами [38]. Неврологические симптомы недостаточности обычно варьируют от нарушения когнитивной функции, судорожных приступов, депрессии и даже преждевременного старения нейронов (эффекты в ЦНС) до туннельного синдрома запястья и ПН с такими

симптомами, как парестезия, чувство жжения и болезненные дизестезии, а также нарушение восприятия тепла (эффекты в ПНС) [1, 3, 5, 7, 35, 36]. Лечение этих состояний пиридоксина приносит очевидную пользу, хотя прием слишком высоких доз длительное время может сам по себе провоцировать сенсорную нейропатию [3, 36]. Однако даже при таких обстоятельствах симптомы исчезают после отмены лечения, и случаев необратимых повреждений нервной системы до настоящего времени не описано [3]. Как и недостаточность тиамина, недостаточность витамина В₆ также редка среди здорового населения в странах с высокими стандартами питания, однако часто встречается у пациентов на гемодиализе (более 80 %) [45], особенно с уремией. Кроме того, повышенные количества витамина В₆ необходимы во время беременности, чтобы обеспечить развитие головного мозга плода [46], и добавка пиридоксина может даже снизить тошноту на ранних стадиях беременности [47].

Подводя итог, пиридоксин значительно способствует правильному функционированию нервной системы за счет своей роли в синтезе нейромедиаторов и миелина, а также контроле глутаматной возбудимости и метаболизма нейронов.

2.3. Витамин В₁₂ (кобаламин)

Открытие витамина В₁₂ (кобаламина) связано с болезнью, известной уже давно и получившей название «дефицитная анемия» [3, 48, 49]. Кобаламин известен своей ролью в кроветворении, однако также служит необходимым коферментом во многих биохимических процессах, поддерживающих или восстанавливающих нервную систему. Так, витамин В₁₂, в частности, играет роль в синтезе ДНК миелин-образующих олигодендроцитов и синтезе миелина [48–51]. Миелиновые оболочки, окружающие аксоны многих нервов и служащие электрической изоляцией, способствуют быстрому проведению импульсов. За счет этого важного вклада в формирование миелина и ремиелинизацию он поддерживает регенерацию нервов после повреждения [8, 50]. В дополнение к этой основной роли, кобаламин участвует в метаболизме Нсу, метаболизме нервных клеток (процессе метилирования), синтезе жирных кислот и нуклеиновых кислот, производстве энергии, а также процессах созревания клеток, и способствует поддержанию целостности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [48–53]. Так как количество кобаламина также влияет на количество восстановленного глутатиона с антиоксидантными функциями в эритроцитах и печени, снижение доступности восстановленного глутатиона при недостаточности кобаламина может усилить окислительный стресс клеток [7].

Путь от поступления витамина В₁₂ с пищей до его использования клетками в форме кофермента сложен и включает несколько стадий, во время которых кобаламин (Cbl) связывается и транспортируется через кишечник и кровь разными белками, такими как гаптокоррин, внутренний фактор и транскобаламин II. Комплекс голотранскобаламина в конечном итоге поглощается клетками-мишенями после связывания с рецептором транскобаламина [48, 54]. Cbl имеет несколько естественных форм, различающихся только простетической группой, и все они расщепляются и метаболизируются до вариантов кофермента метилкобаламина (MeCbl) и аденозилкобаламина (AdoCbl) после поглощения [49, 51, 53, 55]. Важно понимать, что все эти формы сначала должны быть превращены в основную структуру Cbl, и только после этого заново собираются в организме с образованием активных коферментов. Таким образом, непосредственное введение коферментных форм, по-видимому, не приносит никакой пользы [55]. Формы Cbl в митохондриях изменяются посредством сложного ферментативного процесса с образованием AdoCbl, который поддерживает активность фермента метилмалонил-СоА-мутазы (MCM) и, следовательно, катализирует синтез сукцинил СоА — важного промежуточного продукта цикла Кребса — из метилмалонил-СоА (рис. 3). Метилмалонил-СоА возникает при метаболизме жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, холестерина и кетогенных аминокислот [3, 54, 56]. В отличие от процессов в митохондриях, настолько же сложное ферментативное превращение Cbl в MeCbl происходит только в цитозоле. Здесь MeCbl служит кофактором фермента метионинсинтазы (MS) для метилирования аминокислоты Нсу в метионин (рис. 3), который необходим для поддержания достаточного синтеза белков, ДНК и нейромедиаторов [3, 48, 51, 53–55]. При недостатке Cbl внутри клеток в плазме возрастает концентрация метилмалоновой кислоты — функционального маркера недостаточности В₁₂ — и Нсу. Кроме того, недостаточность приводит, помимо прочего, к нарушению синтеза миелина и включению в нейроны аномальных жирных кислот [48, 49, 51, 53, 54]. В связи с тем, что витамин В₁₂ играет роль во многих жизненно важных путях, его недостаточность вызывает огромные проблемы со здоровьем. Симптомы очень различаются по тяжести и могут проявляться как легкое нарушение или угрожающее жизни состояние [57]. Нарушения, связанные с неврологической недостаточностью, включают, помимо прочего, подострый сочетанный склероз спинного мозга, полиневрит, нейропатию, миелопатию, атрофию зрительного нерва и нарушение когнитивной функции, и связаны, главным образом, с нарушением выработки нейромедиаторов, повреждениями миелина или повышением

содержания Нсу и метилмалоновой кислоты [3, 49, 51, 54, 57–60]. Полагают, что демиелинизация нейронов происходит в основном при снижении доступности универсального донора метила SAM. Синтез SAM критически зависим от витамина В₁₂ и необходим для различных важных функций в нервной системе, включая синтез миелина и нейромедиаторов. Демиелинизация обычно затрагивает как периферические, так и центральные нервы, особенно длинные тракты белого вещества в задних и боковых столбах спинного мозга, содержащих чувствительные волокна для восприятия вибрации и позы. Однако возможна демиелинизация также двигательных волокон [3]. При данном нарушении возможны такие симптомы, как симметричная дизестезия, нарушение чувства позы, спастический парапарез или тетрапарез, парестезии, онемение конечностей и затруднения обычных действий, таких как письмо или застегивание пуговиц [51, 53, 54, 57]. По-видимому, недостаточность витамина В₁₂ особенно часта у пожилых, по оценкам, достигая 30–40 %, и часто обусловлена нарушением всасывания. Кроме того, у вегетарианцев и особенно веганов концентрации витамина В₁₂ часто ниже оптимальных, однако не обязательно развивается клиническая недостаточность [3, 49, 51, 57].

В целом, можно подвести итог, что витамин В₁₂ необходим для нервной системы, особенно для синтеза миелина, метаболизма и регенерации нервов.

3. РОЛЬ НЕЙРОТРОПНЫХ ВИТАМИНОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Как описано в этом обзоре, нейротропные витамины В играют важные роли как в ЦНС, так и в ПНС. Хотя биохимические механизмы на клеточном уровне идентичны в обеих системах, фенотипические проявления недостаточности различны [13].

В ЦНС (т. е. головном и спинном мозге) одна из наиболее заметных ролей нейротропных витаминов В (в частности, витаминов В₆ и В₁₂, а также не описанного здесь В₉) заключается в их вкладе в метаболизм фолата и Нсу. Недостаточность этих витаминов связана с повышением концентрации Нсу, как полагают, оказывающим нейротоксическое действие. Способствуя окислительному стрессу и нейродегенерации, повышение концентрации Нсу может быть фактором риска деменции, снижения когнитивных функций и болезни Альцгеймера [2, 9–12, 53]. Кроме того, добавление витаминов В к рациону может быть благоприятно при других неврологических нарушениях, таких как тревожность, стрессовые расстройства и рассеянный склероз [61, 62].

В ПНС нейротропные витамины В также способствуют поддержанию оптимального функционирования нервов. Недостаточность может привести к нарушениям периферических нервов, например,

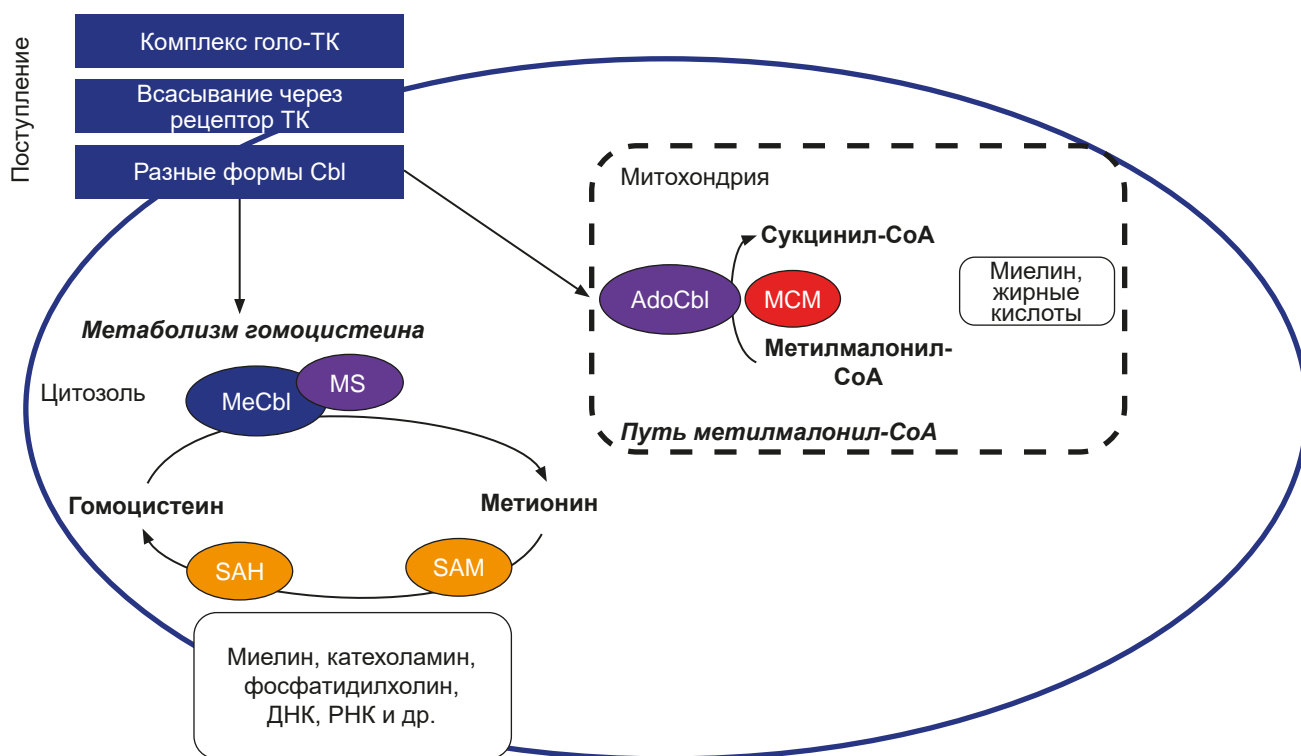


Рис. 3. Биохимический механизм действия витамина В₁₂ (кобаламина). Модифицированная и упрощенная иллюстрация на основе [48,54]. Голо-ТК, голотранскобаламин; ТК, транскобаламин; Cbl, кобаламин; MeCbl, метилкобаламин; MS, метионинсинтаза; SAH, S-аденозилгомоцистеин; SAM, S-аденозилметионин; AdoCbl, аденоилкобаламин; MCM, метилмалонил-СоА-мутаза; CoA, кофермент А

периферическим нейропатиям. Данные дают основания полагать, что эти витамины также играют роль в регенерации поврежденных нервов, как показано в нескольких исследованиях на животных (например, см. [63, 64]). Кроме того, исследования с участием людей показали, что лечение нейротропными витаминами В эффективно облегчает симптомы нейропатии в разных группах пациентов (например, см. [19, 64]). Пациентам с такими нарушениями прием витаминов В может принести пользу даже при отсутствии четкого диагноза недостаточности или лишь незначительном снижении концентрации витаминов В («пограничная недостаточность») [2, 14, 15]. В пользу этого допущения говорят результаты недавнего проспективного неинтервенционного исследования Nakim и соавт., в котором пациенты с ПН разной этиологии получали витамины В в высокой дозе (В₁, В₆ и В₁₂) в течение 90 дней без предварительного определения содержания витаминов В; во всех группах лечение принесло значительную пользу и постепенное облегчение разных симптомов, таких как боль, жжение, парестезия и онемение [19]. Однако пользу нейротропных витаминов В для пациентов с нейропатией следует подтвердить рандомизированными контролируемыми исследованиями в будущем.

4. СИНЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ НЕЙРОТРОПНЫХ ВИТАМИНОВ В: В₁, В₆ И В₁₂ В ОСОБЕННОСТИ В ПНС

Необходимо подчеркнуть, что витамины В₁, В₆ и В₁₂, вероятнее всего, играют синергические биохимические роли в нервной системе, и ни один из них не может заменить остальные. В табл. 1 представлен обзор основных следствий частично совпадающих биохимических путей, важных для нервной системы, указывающий на синергический эффект как логичное следствие такого совпадения. Учитывая, что ПН разной этиологии считается многофакторным процессом, в котором участвуют такие фак-

торы, как окислительный стресс и демиелинизация [65–69], гипотеза о синергии становится еще более вероятной. Мы полагаем, что синергическое действие нейротропных витаминов В в ПНС может быть обусловлено преимущественно основными функциями каждого витамина. Хотя мы полагаем, что витамин В₁ в этом контексте требуется в основном как антиоксидант, витамин В₆ может играть преимущественно нейропротективную роль, а витамин В₁₂ способствовать регенерации миелина. Однако идея о синергическом действии между витаминами уже обсуждалась другими авторами [6, 8]. Тем не менее, необходимы клинические исследования, подтверждающие эту гипотезу, и следует непосредственно сравнить комбинации нейротропных витаминов В₁, В₆ и В₁₂ с отдельными витаминами у людей с ПН. В противоположность этому, результаты исследований на животных говорят о правильности гипотезы. Таким образом, впечатляющие данные в пользу благоприятного синергического действия в ПНС представлены в работе Jolivalt и соавт., которые сравнивали режимы с высокими дозами и показали, что ни один из витаминов В по отдельности (В₁, В₆ и В₁₂) не был настолько эффективным для облегчения нейропатической боли и восстановления функции нервов у крыс с экспериментально индуцированной диабетической нейропатией, как сочетание трех витаминов [70].

5. ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ И ВЫВОД

Нейротропные витамины В₁, В₆ и В₁₂ выполняют разные нейроспецифические функции в нервной системе. Все они важны для поддержания нормальных неврологических функций за счет разных биохимических способов действия, в частности, в качестве кофакторов, но не только [1, 3], и могут эффективно применяться в комбинации для лечения ПН у людей [19, 64]. Тем не менее, точные механизмы действия этих витаминов В при ПН по-прежнему подробно не выяснены и требуют дальнейшего исследования.

Таблица 1. Обзор основных биохимических механизмов действия витаминов В₁, В₆ и В₁₂ для функции нервов*

Витамин	Процессы	Пируватдегидрогеназа Транскетолаза Альфа-кетоглутаратдегидрогеназа	Снабжение нервных клеток энергией, необходимой для синтеза нуклеиновых кислот, нейромедиаторов и миелина
В ₁ (тиамин)	Гликолиз Пентозо-фосфатный путь Цикл Кребса (цикл лимонной кислоты)		
В ₆ (пиридоксин)	Одноуглеродный метаболизм Метаболизм Нсу Синтез дофамина и серотонина	Серин-гидрометилтрансфераза Цистатионин-бета-синтаза/лиаза Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот	Метаболизм аминокислот, нейромедиаторов и ДНК/РНК
В ₁₂ (кобаламин)	Метаболизм Нсу Путь метилмалонил-СоА	Метионинсинтаза Метилмалонил-СоА-синтаза	Метаболизм жирных кислот, нейромедиаторов, миелина и ДНК/РНК

* [3, 6, 23, 26, 36, 49, 54, 57]

Подводя итог, витамин В₁ особенно необходим в качестве кофактора для метаболизма глюкозы и, следовательно, косвенно поддерживает синтез нуклеиновых кислот, нейромедиаторов, миелина и др., поставляя энергию для этих процессов. Кроме того, полагают, что он способствует антиокислительным механизмам [24, 26]. Витамин В₆, что наиболее важно, действует как кофермент для синтеза нейромедиаторов, необходимых для синаптической передачи (например, дофамина, серотонина, ГАМК) и играет нейротропную роль на основании его важности для глутаминергической системы [3, 5, 36]. Что касается нейропатии, основная роль витамина В₁₂ сводится к синтезу миелина и, таким образом, регенерации периферических нервов [48–51].

Учитывая современные знания о нейротропных витаминах В₁, В₆ и В₁₂, мы приходим к заключению, что они обладают биохимическим синергизмом во многих метаболических путях нервной системы, в частности, в ПНС, примером чего является приме-

нение комбинаций этих витаминов для лечения ПН. Важно рассмотреть витамины группы В в качестве терапевтического и нейропротективного подхода при периферических нейропатиях и нескольких нарушениях головного мозга для будущих клинических исследований.



Литература

1. Bender DA. B vitamins in the nervous system. In: Osborne NN, eds. *Selected Topics from Neurochemistry*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1985:397-423.
2. Kennedy D. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy—a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68.
3. Zempleni J, Suttie JW, Gregory JF III, Stover PJ. *Handbook of Vitamins*. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press; 2013.
4. Albert M, Mathan V, Baker S. Vitamin B 12 synthesis by human small intestinal bacteria. *Nature*. 1980;283(5749):781-782.
5. Shideler C. Vitamin B6: an overview. *Am J Med Technol*. 1983;49(1):17-22.
6. Sechi G, Sechi E, Fois C, Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutr Rev*. 2016;74(5):281-300.
7. Wendolowicz A, Stefanska E, Ostrowska L. Influence of selected dietary components on the functioning of the human nervous system. *Rocz Państw Zakładu Hig*. 2018;69(1):15-21.

Полный список литературы представлен на сайте Logospress.ru

Комментарий главного редактора

В российской клинической практике применяется препарат Нейробион®, в состав которого входит комплекс витаминов группы В в высоких терапевтических дозах. Нейробион® выпускается в двух лекарственных формах — таблетки, покрытые оболочкой, для применения per os, и ампулы с раствором для внутримышечного введения. Таблетированная форма содержит 100 мг тиамин дисульфида (В₁), 200 мг пиридоксина (В₆) и 0,2 мг цианокобаламина (В₁₂), раствор для инъекций — 100 мг В₁, 100 мг В₆ и 1 мг В₁₂. Витамины группы В часто называют «нейротропными», так как они жизненно необходимы для корректного функционирования центральной и периферической нервной системы. Тиамин влияет на возбудимость нейронов и метаболизм, обладает свойствами антиоксиданта. Пиридоксин участвует в синтезе нейромедиаторов и миелина, а также в контроле глутаматной возбудимости и метаболизме нейронов. Цианокобаламин играет роль в синтезе ДНК миелин-образующих олигодендроцитов, внося вклад в регенерацию нервных волокон после повреждения [1].

В ряде исследований приведены доказательства синергического действия витаминов В₁, В₆ и В₁₂, обеспечивающего высокую терапевтическую эффективность при нейропатиях различного генеза и обладающего анальгетическим действием при ноцицептивной и нейропатической боли [2]. Также появились данные о связи между когнитивным снижением и дисфункцией цикла метионин-гомоцистеина на фоне дефицита витаминов В₆ и В₁₂ [3, 4].

В центральной нервной системе (головном и спинном мозге) недостаточность витаминов группы В связана с повышением концентрации гомоцистеина, который оказывает нейротоксическое действие, способствуя окислительному стрессу и нейродегенерации, являясь фактором риска когнитивного дефицита, деменции и болезни Альцгеймера [5]. Данные многочисленных исследований позволяют рекомендовать высокодозные комплексы витаминов группы В, в частности, препарат Нейробион®, для более широкого клинического применения у пациентов с нейропатологией различного генеза.

Литература

1. Adamo AM. Nutritional factors and aging in demyelinating diseases. *Genes Nutr*. 2014;9 (1):360.
2. Wang Z-B, Gan Q, Rupert RL et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain*. 2005;114 (1-2):266–277.
3. Mikkelsen K, Stojanovska L, Tangalakis K et al. Cognitive decline: a vitamin B perspective. *Maturitas*. 2016;93:108–113.
4. Palacios N, Scott T, Sahasrabudhe N et al. Lower plasma vitamin B-6 is associated with 2-Year cognitive decline in the Boston Puerto Rican health study. *J Nutr*. 2019;149 (4):635–641.
5. Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B₁₂ — underestimated neurological significance. *Nutrients*. 2013;5 (12):5031–5045.



НЕЙРОБИОН®

Витамины B₁+B₆+B₁₂

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



- **Лидирующий бренд в мире**^{*1}
- **Более 60 лет клинического применения**²
- **Терапевтические дозировки витаминов B₁+B₆+B₁₂**³
- **Не содержит лидокаин и бензиловый спирт**³
- **Липофильный тиамин в составе Нейробион® таблетки обладает заметно более высокой биодоступностью, чем его водорастворимые аналоги**⁴
- **Возможность ступенчатой терапии**³

*Данные по продажам в `000 долларах США, в упаковках. Нейробион® занимает лидирующую позицию по продажам в группе Витамины B₁ и его комбинации, как по сумме продаж в ценах производителя, так и по сумме продаж в упаковках

1. Источник: IQVIA MIDAS продажи группы A11D - ВИТАМИНЫ B₁ И ЕГО КОМБИНАЦИИ, продажи за периоды MAT 06 2019 и MAT 06 2020.

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

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

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

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

R1107715-08082022-НСП-NEU

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Эффективность дифференцированного лечения боли в спине

Курушина О. В.¹, д-р мед. наук, профессор, главный специалист-невролог Министерства здравоохранения РФ по Южному федеральному округу, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики;

Барулин А. Е.¹, д-р мед. наук, заведующий кафедрой неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации Института НМФО ФГБОУ ВО;

Данилов Ан. Б.², д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины.

¹ ФГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград;

² Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва.

Боль в спине служит поводом для активных дискуссий в медицинском сообществе в течение нескольких последних десятилетий. Обсуждаются как критерии диагностики, так и различные подходы к терапии данного заболевания. Тем не менее, распространенность этого болевого синдрома не только не снижается, но и продолжает неуклонно увеличиваться. Боль в спине является распространенным симптомом у людей любого возраста и социально-экономического статуса. Вне зависимости от места жительства и уровня финансовой независимости, этот вид алгического расстройства продолжает снижать качество жизни населения во всех странах мира. Так, в 2017 г. распространенность болей в пояснице (острой, подострой и хронической) во всем мире составила 7,83 %, при этом, одновременно эту боль испытывали 577 млн человек [1]. Но уже становится очевидно, что распространенность и выраженность любого синдрома не всегда отражает степень его влияния на жизнь самого пациента и работу здравоохранения. Поэтому для изучения вклада любого заболевания сейчас используется показатель DALY, измеряющий длительность неполноценных лет человеческой жизни. И для боли в нижней части спины в 2017 г. этот показатель увеличился практически до 65 млн лет жизни с инвалидностью. За последние 10 лет этот показатель ухудшился практически на 17,5 % [2]. При попытке проанализировать эти тенденции исследователи отмечают, что наибольший рост негативных последствий отмечается, главным образом, из-за роста населения и увеличения продолжительности жизни, что, соответственно, сопровождается общим старением человечества.

При этом, наибольший рост показателя зарегистрирован в странах с низким и средним уровнем дохода. Люди чаще увольняются с работы из-за болей в спине, чем из-за диабета, гипертонии, новообразований, астмы, заболеваний сердца и дыхательных путей, вместе взятых [3]. Примерно у каждого четвертого взрослого в США была боль в пояснице, которая продолжалась не менее 24 ч в течение предыдущих 3 месяцев, при этом 7,6 % взрослых сообщили как минимум об одном эпизоде тяжелой острой боли в спине в течение одного года [4]. Именно эта умеренная и сильная боль, а также нарушение двигательных, чувствительных, трофических функций, а также изменения психоэмоционального статуса из-за боли, являются основными причинами обращения за медицинской помощью. При этом, увеличение количества обращений по поводу боли в спине отмечают не только неврологи, но и врачи-терапевты, ревматологи, хирурги и врачи общей практики [5].

Несмотря на высокую распространенность, прогноз при болях в пояснице в целом хороший. Хотя конкретную причину боли в спине можно определить редко, поскольку зачастую сразу несколько причин приводят к ее развитию, наиболее распространенным собирательным названием этого вида является неспецифическая боль в спине [6, 7]. Большинство эпизодов острой и подострой неспецифической боли в спине значительно улучшаются в течение 6 недель, а средняя интенсивность боли становится умеренной (6 по 100-балльной шкале; 95 % доверительный интервал (ДИ) от 3 до 10) через 12 месяцев. Однако две трети людей с болью в спине все еще испытывают боль через 3 месяца (67 %, 95 %

ДИ от 50 % до 83 %) и через 12 месяцев (65 %, 95 % ДИ от 54 % до 75 %) [8, 9]. Это является серьезной предпосылкой для разработки методов эффективно купирования первичного эпизода боли для того, чтоб избежать опасности ее хронизации.

В большинстве клинических рекомендаций и руководств указывается первая линия помощи в случае острого эпизода боли в спине: убеждение в доброкачественном характере боли и поощрение к легкой физической активности [10, 11, 12]. Когда необходимо лечение второй линии, доступен ряд терапевтических вмешательств (фармакологических и физиотерапевтических) при остром эпизоде неспецифической боли в спине [13, 14, 15]. И именно этот этап вызывает наибольшее количество вопросов и является наиболее дискуссионным. Процесс выбора наиболее эффективного средства контроля боли до сих пор остается интуитивным, не имеющим четких предикторов, позволяющих дифференцированно выбрать наиболее актуальный препарат для купирования болевого синдрома. Более того, исследований, в которых проводились бы сравнения эффектов различных вариантов лечения, когда каждый вариант сравнивается со всеми остальными, не проводилось. Существуют лишь единичные попытки метаанализов, в которых рассматриваются различные способы купирования острой боли в спине, но их выводы неоднозначны [16].

Если же обсуждать лечение боли в спине, сопровождающейся радикулопатией с двигательными и чувствительными расстройствами, то дискуссионных вопросов становится еще больше, а серьезных сравнительных клинических исследований в этой области — еще меньше. Большинство специалистов, однако, сходятся во мнении, что основным подходом в ведении данной категории больных должна оставаться консервативная терапия около 88 % пациентов ожидаемо получают удовлетворительный эффект от лечения в течение 4 недель [17].

Основными группами лекарственных средств в лечении пациентов с болью в спине, сопровождающихся радикулопатиями, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты, которые при совместном использовании позволяют получить ожидаемый эффект в достаточно короткие сроки [18]. Другим вариантом лечения данной категории пациентов является использование локальной инъекционной терапии глюкокортикоидами, лечебной физкультуры, массажа и мануальной терапии [19].

Наряду с антиоксидантной и витаминотерапией при радикулопатиях значимым направлением терапии является активация таких процессов, как регенерация и реиннервация. Применение антихолинэстеразных (АХЭ) препаратов стимулирует

регенераторный спраутинг, который необходим для образования новых синапсов, восстановления нервно-мышечной передачи и улучшения проведения по нерву [20]. Среди АХЭ средств, которые селективно и обратимо ингибируют ацетилхолинэстеразу, представлены препараты с преимущественно периферическим (неостигмин, пиридостигмин), центральным (галантамин, донепезил) и сочетанным (ипидакрин) действием [21].

Ипидакрин, благодаря своему оригинальному механизму, при боли в спине оказывает как периферическое, так и центральное воздействие. Им осуществляется избирательная блокада калиевых каналов, а также снижение активности ацетилхолинэстеразы, что способствует увеличению вхождения ионов кальция в пресинаптическую часть аксона и облегчает передачу возбуждения в синапсе. За счет удлинения периода реполяризации пресинаптической мембраны ипидакрин способен блокировать эктопические очаги и эфаптическую передачу возбуждения, что и является одной из ведущих причин развития таких компонентов нейропатической боли, как парестезии, крампи и иные неприятные ощущения [22].

Исследователями уже предпринимались попытки проанализировать механизм воздействия и эффективность применения АХЭ препаратов и ипидакрин, в частности, при боли в спине [23, 24, 25]. В этих исследованиях отмечался безусловный эффект ипидакрин в качестве адъювантного анальгетика при лечении болевых синдромов, в том числе, в области спины. Но, в то же время, остается нерешенным вопрос отбора пациентов для включения ипидакрин в схему дифференцированной терапии боли в спине, сопровождающейся радикулопатиями.

Нами была предпринята попытка проанализировать предикторы эффективности терапии ипидакрин у пациентов с жалобами на болевой синдром по корешковому типу, которым поставлен диагноз радикулопатия. В целом в исследование было включено 102 пациента: 40 пациентов в контрольной и 62 пациента в экспериментальной группе. Пациентам контрольной группы проводилась стандартная терапия, включающая НПВП, центральные миорелаксанты, витамины группы В. В экспериментальной группе к стандартной терапии было добавлено лечение ипидакрином (Нейромидин®) — 15 мг/1 мл 1 раз в день внутримышечно в течение 10 дней, затем ипидакрин (Нейромидин®) 20 мг 3 таб. в день до конца 8-й недели общего периода терапии. Режим и дозы терапии подбирались согласно действующей инструкции по медицинскому применению. Эффективность и безопасность терапии в экспериментальной группе определялась как с помощью клинических осмотров и опросников, так и нейрофизиологического контроля на электронейромиографии (ЭНМГ).

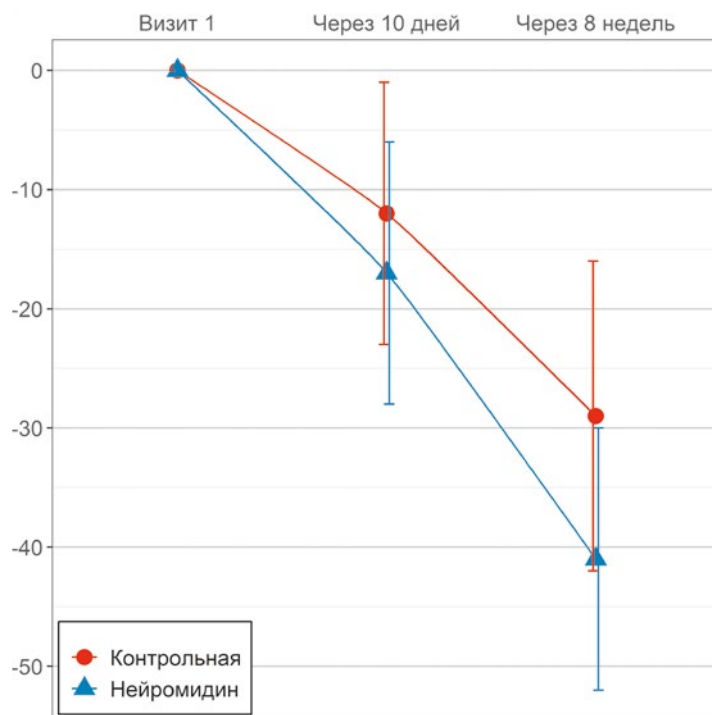


Рис. 1. График среднего относительного изменения ВАШ в экспериментальной и контрольной группах.

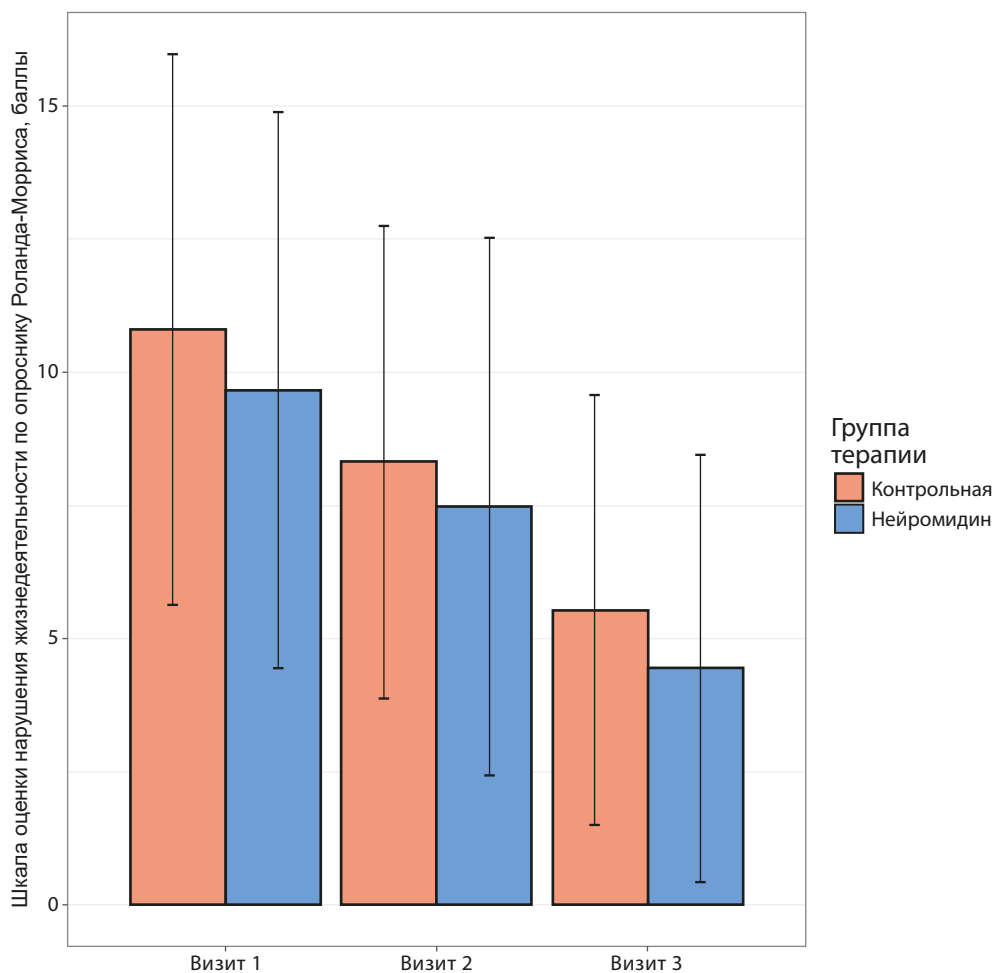


Рис. 2. Сравнение экспериментальной и контрольной группы по средним значениям нарушения жизнедеятельности по опроснику Роланда-Морриса

В результате проведенного исследования выявилось статистически значимое преимущество комбинации стандартной терапии с ипидакрином над традиционной стандартной терапией боли в спине. Пациенты, входившие в экспериментальную группу, к третьему визиту продемонстрировали выраженное преимущество в снижении интенсивности болевого синдрома (рис. 1).

При этом уменьшение выраженности болевого синдрома сопровождалось и улучшением функционирования и качества жизни пациентов, что отражалось в результатах ответов на вопросы шкалы Роланда-Морриса. И, несмотря на статистически значимое улучшение показателя в обеих группах пациентов, экспериментальная группа обогнала контрольную по выраженности положительной динамики (рис. 2).

В дальнейшем, сравнение результатов экспериментальной и контрольной группы по вторичным конечным точкам подтвердило гипотезу исследователей об эффективности дополнения стандартной терапии ипидакрином для лечения боли в спине. Однако индивидуальные результаты пациентов выявили неодинаковую реакцию и силу ответа на дополнения к терапии. Именно поэтому стала актуальной необходимость выявления предикторов эффективности комбинации стандартной терапии с ипидакрином.

Для решения этой задачи, при оценке результатов исследования, одной из целей было выделение группы респондеров, т. е. пациентов, получивших снижение боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на 70 % и более к третьему визиту, и определение па-

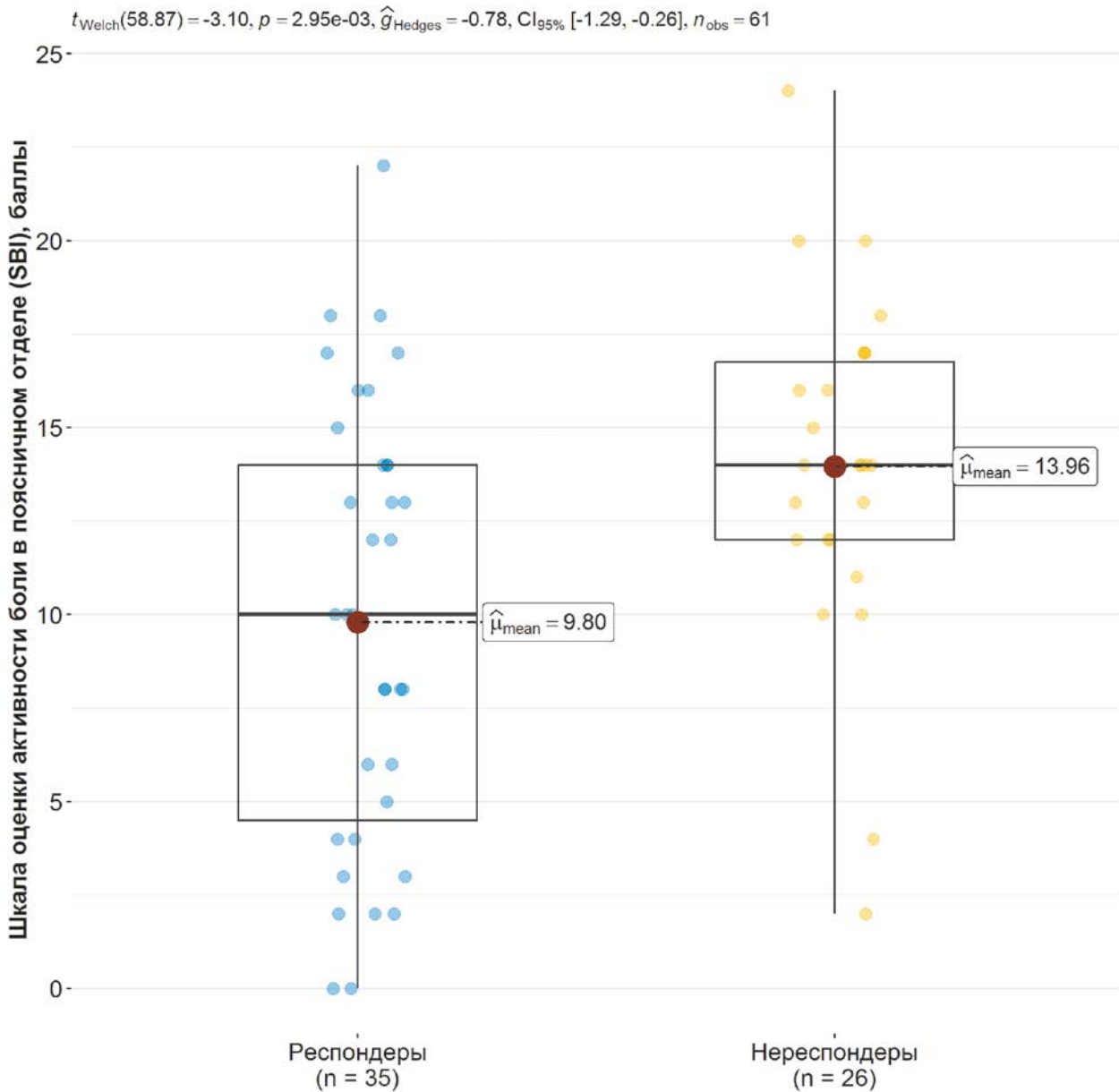


Рис. 3. Сравнение групп по оценке активности боли в поясничном отделе (SBI)

раметров, отличающих их от группы нереспондеров, в которой этот результат не был достигнут. На основании этих выделенных факторов предполагается сформировать предикторы эффективности дифференцированного лечения пациентов с радикулопатиями и болью в спине.

При оценке демографических показателей в обеих группах пациенты достоверно не отличались по полу и среднему возрасту (табл. 1). Поэтому был сделан вывод, что ни возраст, ни пол пациента не оказывают значимого влияния на эффективность терапии ипидакрином.

В тот же время, при изучении параметров болевого синдрома по шкале активности боли были выявлены значительные различия между теми, кто получил эффект от терапии ипидакрином, и теми, у кого этот эффект был недостаточно выраженным. Сред-

Таблица 1. Характеристика демографических показателей по группам

Показатель	Респондеры (35)	Нереспондеры (26)	p-значение
Пол, количество	М:13 / Ж:22	М:12 / Ж:14	0,6*
Возраст, среднее (SD)	50,6 (15,9)	57,2 (14,5)	0,115**

* — Точный тест Фишера; ** — Критерий Манна-Уитни

няя оценка активности боли в поясничном отделе (SBI) в экспериментальной группе была статистически значимо ($p < 0,01$) ниже, чем в группе контроля (рис. 3). Причем, аналогичная ситуация наблюдалась и при оценке частоты болевых эпизодов по шкале частоты боли (SFI). Чем чаще у пациентов возникали болевые пароксизмы, тем менее активно работал ингибитор АХЭ (рис. 4).

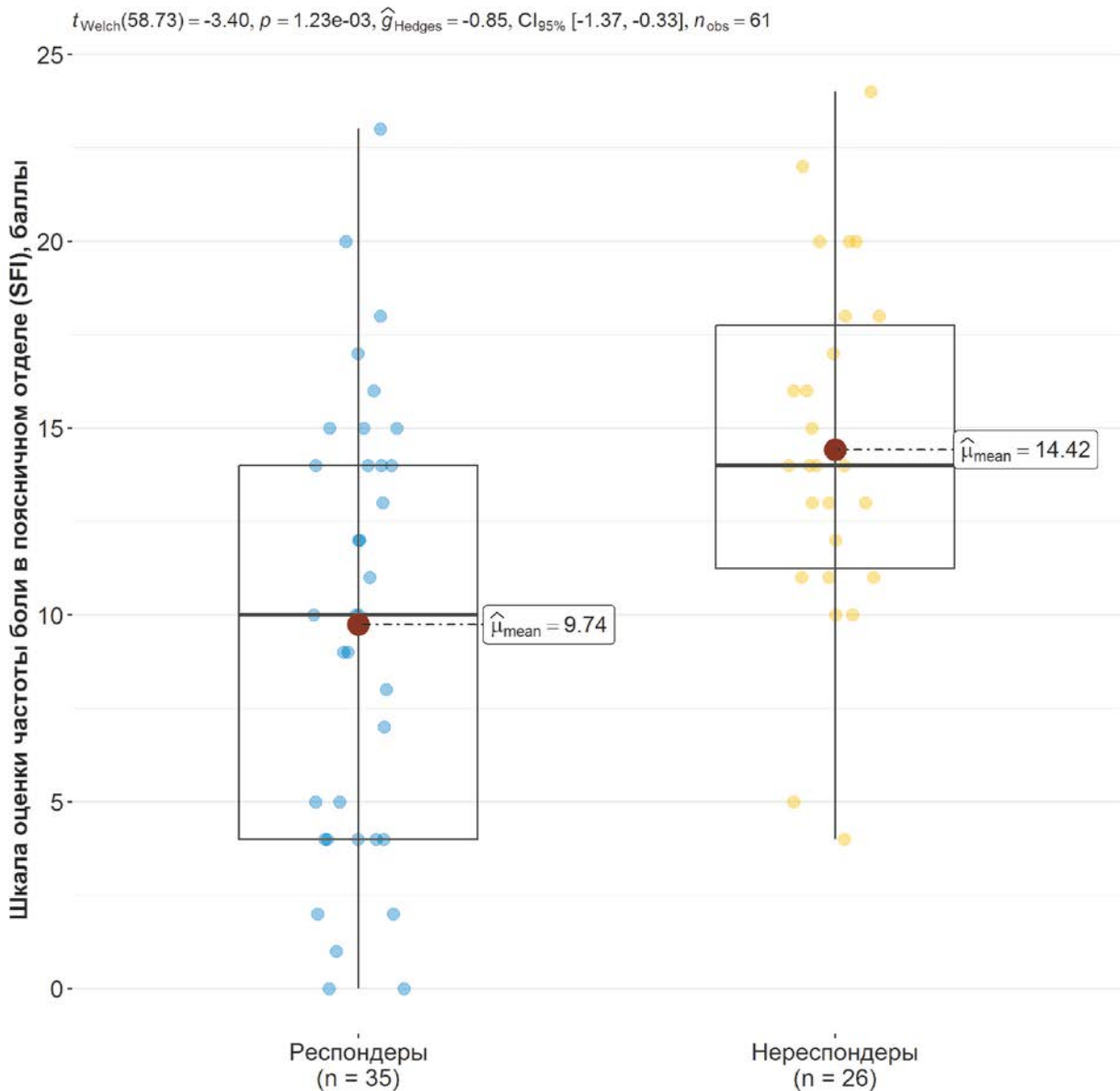


Рис. 4. Сравнение групп по оценке частоты боли в поясничном отделе (SFI)

Таблица 2. Характеристика групп пациентов по оценке нарушения жизнедеятельности по опроснику Роланда-Морриса

Группа, n	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	SD	Q25	Q75	Критерий Манна-Уитни, р-значение
Респондеры (35)	8,37	8	0	22	5,29	4,5	10,5	0,0052
Нереспондеры (26)	11,77	11,5	3	18	4,22	9	15,5	

Таким образом, в случае радикулопатии с невысокой активностью и частотой боли, включение ипидакрина в схему лечения будет обоснованным и, возможно, поможет предотвратить риск хронизации алгического расстройства.

Очень важным параметром, оказывающим влияние на эффективность терапии, оказалась степень нарушения жизнедеятельности на фоне боли в спине по опроснику Роланда-Морриса. Группа респондеров характеризовалась исходно достоверно менее

выраженными нарушениями жизнедеятельности, чем группа нереспондеров (табл. 2).

Исследователей волновал вопрос, имеет ли значение степень функциональных нарушений на первом визите, фиксируемая на ЭНМГ. Но при сравнении параметров респондеров и нереспондеров, статистически значимых различий в параметрах стимуляционной ЭНМГ по амплитуде и латентному периоду Н-рефлекса выявлено не было. Поэтому, по-видимому, степень функ-

$$t_{\text{Welch}}(45.52) = -2.33, p = 0.02, \hat{g}_{\text{Hedges}} = -0.60, \text{CI}_{95\%} [-1.12, -0.08], n_{\text{obs}} = 61$$

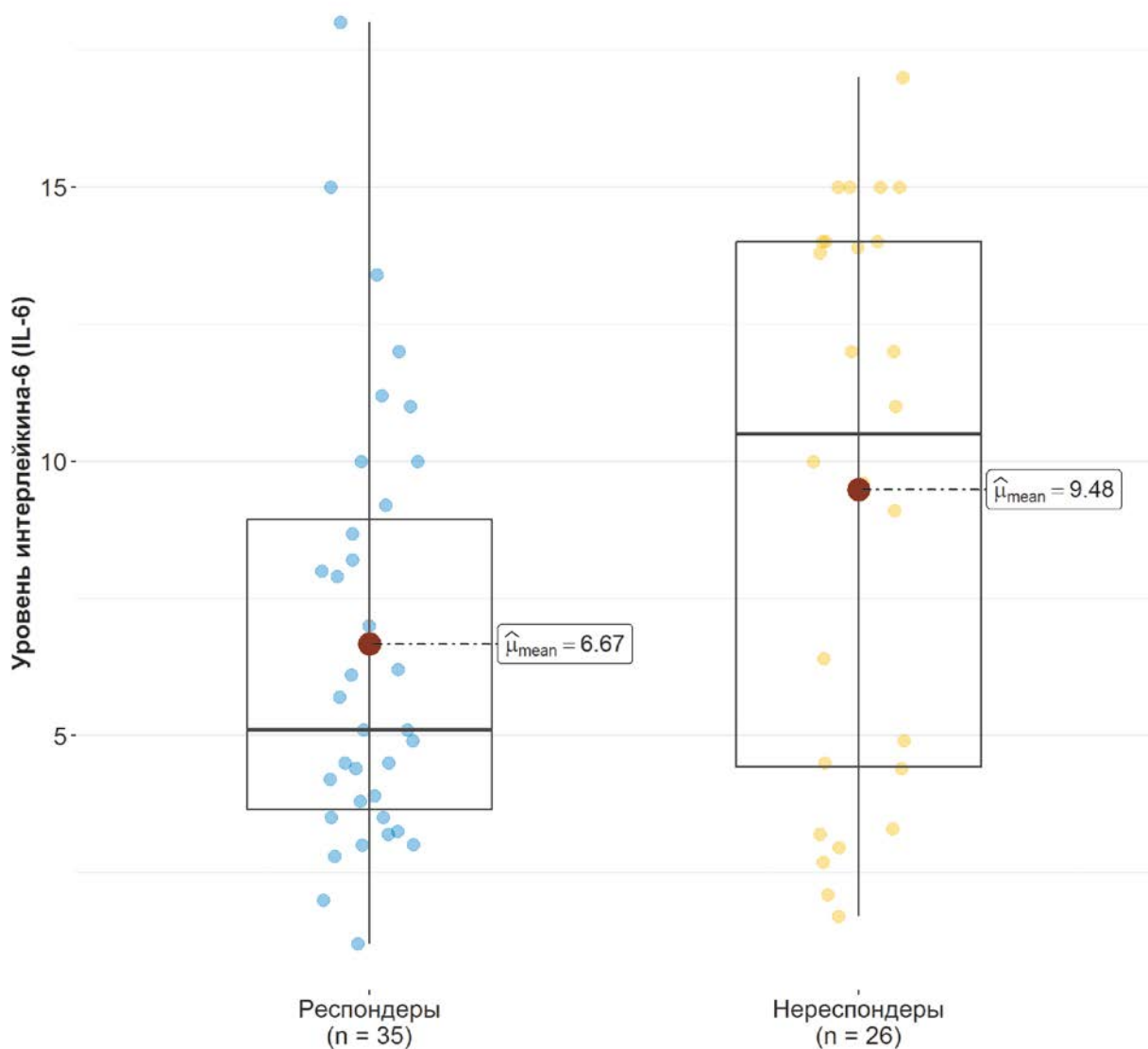


Рис. 5. Сравнение групп по уровню интерлейкина-6 (IL-6)

ционального страдания пораженного корешка не может являться параметром, влияющим на эффективность комбинированной терапии с ипидакрином (Нейромидин®).

При сравнении параметров центральной сенситизации, уровней тревоги и депрессии, нарушений сна статистически значимых различий выявлено не было. И несмотря на то, что все эти показатели претерпели положительные изменения по результатам терапии с использованием ипидакрина, исходные параметры не имеют значения для выбора дифференцированного лечения.

В то же время было выявлено значимое отличие между группой респондеров и нереспондеров в величине уровня интерлейкина-6, который отражает воспалительную реакцию организма пациентов (рис. 5).

Аналогичная тенденция отмечалась и в параметрах фактора некроза опухолей альфа (TNF-α), который так же отражает реакцию воспаления. Средний уровень TNF-α в группе респондеров ниже, чем в группе нереспондеров, но различия не достигают статистической значимости, что, вероятно, связано с ограниченной выборкой пациентов (рис. 6).

Вероятно, можно говорить о невоспалительном характере боли в спине, которая будет являться предиктором эффективности применения АХЭ препаратов в комплексной терапии радикулопатий.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Проведенное сравнительное исследование продемонстрировало достоверно более высокую эффективность терапии болевой радикулопатии в группе с использованием Нейромидина®, по сравнению

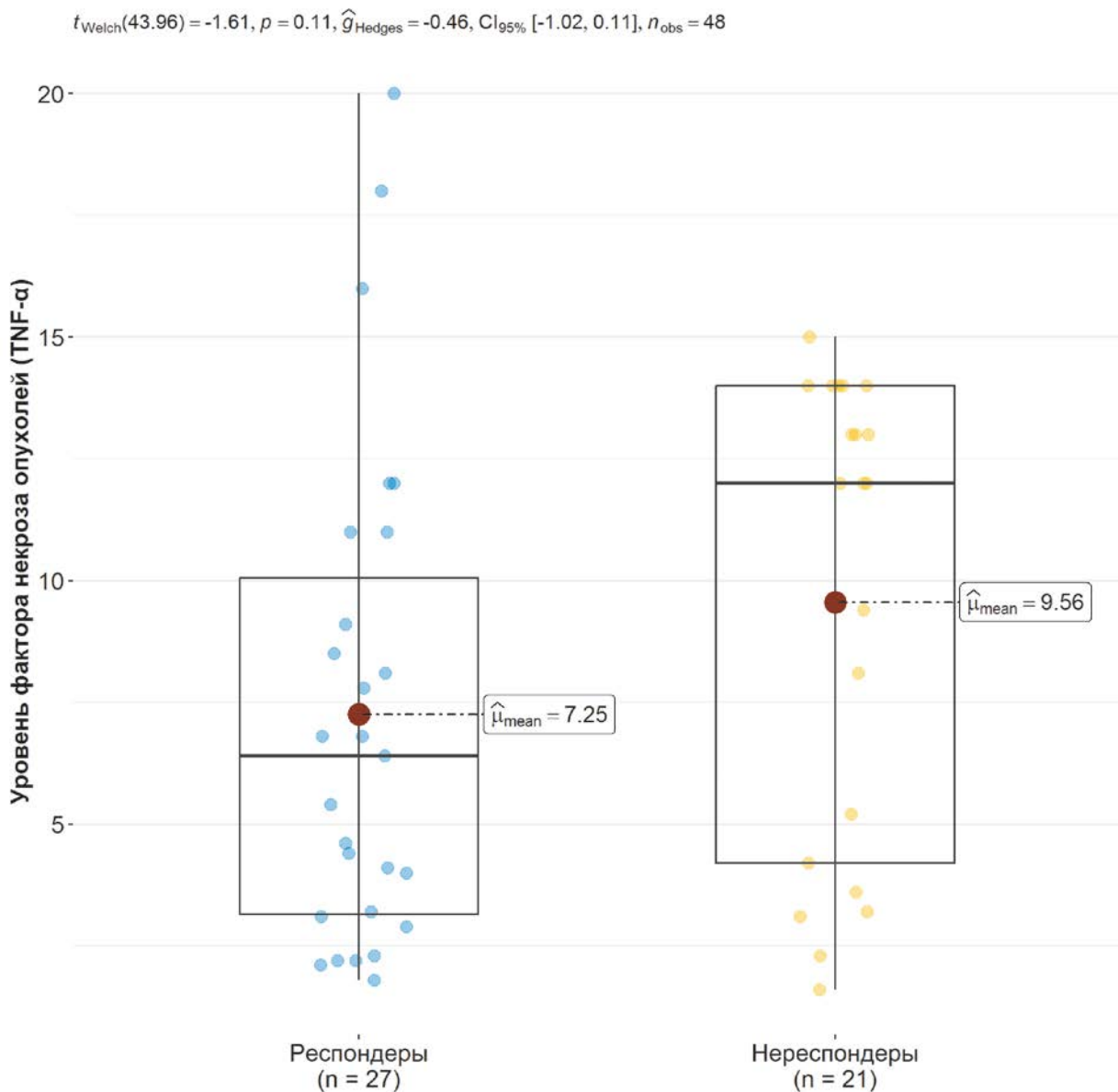


Рис. 6. Сравнение групп по уровню фактора некроза опухолей TNF-α

с группой, где Нейромидин® не использовался. Эти данные согласуются с результатами других работ, где применение Нейромидина® было эффективным при радикулопатии [19, 20]. На наш взгляд, более высокая эффективность терапии при добавлении Нейромидина® реализуется через его свойства влиять на процессы модуляции ноцицептивного сигнала на периферическом и центральном уровнях, нейрогенерации, синаптическую передачу, улучшение функций нейрональных мембран.

В нашей работе мы показали, что одним из предикторов более высокой эффективности комбинированной терапии с Нейромидином® является невоспалительный, вероятно, нейропатический характер боли (невысокие уровни интерлейкина-6 и фактор некроза опухоли у респондеров), что можно объяснить вышеизложенным механизмом действия препарата.

Была продемонстрирована более высокая эффективность комбинированной терапии с Нейромидином® у пациентов с невысокой активностью и частотой болевых эпизодов, а также, при менее тяжелых нарушениях жизнедеятельности, определяемых опросником Роланда-Морриса, то есть при умеренной тяжести болевого синдрома, что соответствует наиболее распространенной группе пациентов амбулаторного звена.

Нейромидин® является одинаково эффективным в случае как умеренных, так и более грубых функциональных изменений нервного корешка, что подтверждается отсутствием отличий по исходным параметрам ЭНМГ в группах респондеров и нереспондеров.

Таким образом, полученные в нашей работе данные демонстрируют целесообразность включения Нейромидина® в комплексную терапию болевой радикулопатии. Учет выявленных предикторов эффективности терапии позволит улучшить проведение механизм-обоснованной дифференцированной терапии пациентов с болевой радикулопатией.

Литература

- Institute for health metrics and evaluation, 2018 Available: <http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare>
- Hoy D, March L, Brooks P, et al.. The global burden of low back pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. *AnnRheumDis* 2014;73:968–74. 10.1136/annrheumdis-2013-204428
- Schofield P. Assessment and management of pain in older adults with dementia: a review of current practice and future directions. *CurrOpin Support Palliat Care* 2008;2:128–32. 10.1097/SPC.0b013e3282ff406
- Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. *Med Clin North Am* 2014;98:777–89. 10.1016/j.mcna.2014.03.005
- Casazza BA. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *AmFamPhysician* 2012;85:343–50.
- Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med* 2001;344:363–70. 10.1056/NEJM200102013440508
- Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины : Клинические рекомендации / А. В. Амелин, Л. Р. Ахмадеева, Е. В. Ачкасов [и др.]. – Москва : Российское межрегиональное общество по изучению боли, 2021. – 47 с. – EDNMIUICA.
- da C Menezes Costa L, Maher CG, Hancock MJ, et al.. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ* 2012;184:E613–24. 10.1503/cmaj.111271
- Курушина, О. В. Боль в спине: гендерные особенности / О. В. Курушина, А. Е. Барулин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 477–481. – EDNPINTZT.
- Gianola S, Castellini G, Andreano A, et al.. Effectiveness of treatments for acute and sub-acute mechanical non-specific low back pain: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *SystRev* 2019;8:196. 10.1186/s13643-019-1116-3
- Барулин, А. Е. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины / А. Е. Барулин, О. В. Курушина, А. Е. Пучков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 3. – С. 38–42. – DOI 10.14412/2074-2711-2014-3-38-42. – EDN SXMTKR.
- Данилов, А. Б. Алгоритм диагностики и лечения боли в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины / А. Б. Данилов // Атмосфера. Нервные болезни. – 2010. – № 4. – С. 11–18. – EDN TMWACT.
- van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al.. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *EurSpine J* 2006;15 Suppl 2:S169–91. 10.1007/s00586-006-1071-2
- Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) / В. А. Парфенов, Н. Н. Яхно, О. С. Давыдов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 15–24. – DOI 10.14412/2074-2711-2020-4-15. – EDN EFWTQD.
- Данилов, А. Б. Биопсихосоциальная модель и хроническая боль / А. Б. Данилов // Российский журнал боли. – 2010. – № 1(26). – С. 3–7. – EDN UCSYZP.
- Gianola S, Barger S, Del Castillo G, Corbetta D, Turolla A, Andreano A, Moja L, Castellini G. Effectiveness of treatments for acute and subacute mechanical non-specific low back pain: a systematic review with network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2022 Jan;56(1):41–50. doi: 10.1136/bjsports-2020-103596. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33849907; PMCID: PMC8685632.
- Malik KM, Nelson AM, Avram MJ, Robak SL, Benzon HT. Efficacy of pregabalin in the treatment of radicular pain: results of a controlled trial. *Anesth Pain Med*. 2015;5:e28110. <https://doi.org/10.5812/aapm.28110>
- Барулин, А. Е. Применение методики кинезиотерапии у пациентов неврологического профиля / А. Е. Барулин, О. В. Курушина, Б. М. Калинин // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 13. – С. 834–837. – EDN WICZWZ.
- Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Воробьева М.Н., Паршин М.С., Нажмудинов Р.З. Оптимизация дифференциальной диагностики и терапии вертеброгенной шейной радикулопатии (исследование ШЕРПА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(9):37–46. [SamartcevnI, ZhivolupovSA, VorobyovaMN, ParshinMS, NazhmutdinovRZ. The optimization of differential diagnosis and treatment of cervical radiculopathy (SHERPA study). *ZhurnalNeurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9):37–46. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009137>
- Камчатнов П.Р., Дзугаева Ф.К., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Применение ипидакрина у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы. Неврология и Ревматология (Прил. к журн. ConsiliumMedicum). 2018; 1: 36–40. DOI: 10.26442/2414-357X_2018.1.36-40
- Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Клинико-электромиографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(9):9–17. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115917-22>
- Меркулов Ю.А., Магомедова А.М., Биглова А.Н., Гамбург А.М., Ташанова Б.А., Меркулова Д.М. Компрессия нервов и чувств: ипидакрин как свет в конце туннеля. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(2):31–37. [Merkulov YuA, Magomedova AM, Biglova AN, Gamburg AM, Tashanova BA, Merkulova DM. Compression of nerves and senses: ipidacrine as the light at the end of the tunnel. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(2):31–37. (In Russ.)]
- Меркулов Ю.А., Гамбург А.М., Лезина Д.С., Федорова А.Н., Онсин А.А., Меркулова Д.М. Оптимизация диагностики и лечения дорсалгии в условиях реальной клинической практики: вторичная конечная точка многоцентрового наблюдательного исследования ДОРИСС. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(2):73–82. [Merkulov YuA, Gamburg AM, Lezina DS, Fedorova AN, Onsin AA, Merkulova DM. Optimizing the diagnosis and treatment of dorsalgia in real-world clinical practice: the secondary endpoint of the DORISS multicenter observational study. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(2):73–82. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202312302173>
- Строков И.А., Захаров В.В., Головачева В.А., Бранд П.Я. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;103(6):91–98.
- Kirichok LM, Mislivets SA. Prospects for Using Amiridine as an Analgesic with a Wide Pharmacological Spectrum of Action. *Neurophysiology*. 2002;67(34):154–160. <https://doi.org/10.1023/A:1020722426457>

Эторикоксиб способствует облегчению боли при остеоартрите, улучшает функцию суставов и качество жизни у очень пожилых людей

Реферативный перевод

Источник: Bosn J Basic Med Sci. 2018;18 (1):87–94.

Wen-Nan Huang^{1,2}, Tim K. Tso³

¹ Отделение аллергологии, иммунологии и ревматологии, Тайчжунская больница общего профиля для ветеранов, Тайчжун, Тайвань, R. O. C.

² Медицинский факультет, Национальный Университет Ян-Мин, Тайвань, R. O. C.

³ Кафедра диетологии, Национальный Университет Цзяи, Тзяи, Тайвань, R. O. C.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль нарушает сон пожилых пациентов и ограничивает их повседневную активность [1, 2]. Прочие распространенные последствия постоянной боли включают депрессию, тревожность, снижение социализации и способности передвигаться [1, 3]. Серьезной боли часто уделяется недостаточно внимания при лечении, особенно у пожилых людей и обитателей домов престарелых [1, 3]. Чаще всего такая боль обусловлена ревматическими заболеваниями, преимущественно остеоартритом (ОА) [4, 5].

ОА — это самая распространенная форма артрита у пожилых [6]. Если хроническая боль принимает тяжелую форму, то может значительно снизить общее качество жизни [6–10]. Текущие прогнозы показывают, что к 2020 г. ОА может стать четвертой по частоте причиной инвалидности во всем мире [6, 11], что подчеркивает необходимость в эффективном лечении, особенно для пожилого населения [12].

Ацетаминофен и нефармакологические способы, например, физические упражнения и улучшение механики суставов, считаются терапией первой линии при ОА [6, 13, 14], однако традиционные нестероид-

ные противовоспалительные препараты (НПВП) также широко применяются для облегчения боли, связанной с ОА [6, 15, 16]. Тем не менее, НПВП связаны с повышенным риском желудочно-кишечных нарушений из-за ингибирования фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), при этом показано, что данный риск линейно повышается с возрастом [6, 17].

Эторикоксиб представляет собой НПВП с селективным действием на циклооксигеназу-2, (ЦОГ-2), характеризующийся более высоким соотношением селективности в отношении ЦОГ-1/ЦОГ-2, чем другие ЦОГ-2-селективные НПВП (такие как рофекоксиб, валдекоксиб или целекоксиб) [18], и меньшим риском токсического действия на желудочно-кишечный тракт по сравнению с традиционными НПВП [19, 20]. Недавние долговременные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали повышенный риск инфаркта миокарда (ИМ) и тромбоза сосудов головного мозга при применении рофекоксиба по сравнению с плацебо [21, 22], а метаанализ показал, что риск также возможен при применении традиционных НПВП в высоких дозах [6, 23, 24].

Эторикоксиб хорошо изучен у пациентов с ОА, у которых по эффективности сравним с традиционны-

ми НПВП и значительно превосходил плацебо [6, 19, 25–34]. Однако большинство полученных результатов были основаны на клинических исследованиях, которые не всегда точно отражают повседневную клиническую практику с неоднородной популяцией пациентов, которые переходят с одного препарата на другой без периодов вымывания или обострений болезни. По сравнению с рандомизированными контролируемые исследованиями, наблюдательные исследования проводятся в «реальных» клинических условиях и дают более общую информацию [25, 35, 36].

Эторикоксиб обладает потенциалом для более широкого применения в качестве болеутоляющего средства для стареющего населения. Целью работы было изучение эффективности, безопасности и переносимости эторикоксиба раз в сутки у очень пожилых пациентов с хронической болью вследствие ОА в «реальных» клинических условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Проспективное, одноцентровое исследование с одной группой было проведено на базе учреждения по уходу для ветеранов в Юнглине с участием 19 очень пожилых мужчин с ОА (> 75 лет) и недостаточным ответом на НПВП и другие обезболивающие средства. Критерии включения были следующими: 1) мужчины старше 75 лет с ОА; 2) Индекс повседневной активности Бартеля (ADL) ≤ 65 ; 3) оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в исходный момент ≥ 40 ; и 4) лечение НПВП (кроме эторикоксиба) или опиоидами не менее 4 недель без достаточного облегчения боли.

Методы

Пациентов переводили на эторикоксиб 60 мг раз в сутки на 4 недели [37] без периода вымывания предыдущего препарата. Основной конечной точкой было среднее уменьшение интенсивности боли через 4 недели лечения эторикоксибом по оценке с помощью индекса WOMAC после ходьбы по плоской поверхности и по сравнению с исходными оценками боли по ВАШ. Другие конечные точки включали среднее облегчение боли по краткой анкете для оценки боли, короткой формы (BPI-SF), среднюю удовлетворенность пациентов по анкете для оценки удовлетворенности медикаментозным лечением (TSQM), среднее улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, по короткой форме 36 (SF36), и европейскую оценку качества жизни по 5 параметрам (EQ-5D). Безопасность и переносимость оценивали путем сбора данных о нежелательных явлениях (НЯ) за 4-недельный период лечения и последующий 2-месячный период наблюдения.

Статистический анализ

Все статистические анализы проводили с помощью IBM SPSS Statistics для Windows, версия 22.0. (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк). Непрерывные и порядковые данные представляли как среднее \pm стандартное отклонение с диапазоном (от минимума до максимума). Если распределение данных отличалось от нормального, результаты представляли как медиану и диапазон минимум-максимум. Категорийные данные представляли как частоты. Различия до и после лечения оценивали с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона, так как данные были порядкового типа, либо их распределение отличалось от нормального. Все статистические оценки были двухсторонними и считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические характеристики 19 очень пожилых мужчин с ОА представлены в табл. 1. Средний возраст был $85,9 \pm 3,9$ лет, диапазон минимум —

Таблица 1. Клинические и демографические особенности очень пожилых пациентов

Переменные	N = 19
Возраст (лет)	85,9 \pm 3,9 (диапазон: 79–96)
Пол, мужчины	19
<i>Тяжелое заболевание/боль</i>	
У самого пациента	12
В семье	7
Курение сигарет	
Курит сейчас	1
Курил ранее	6
Никогда не курил	12
<i>Занятость</i>	
Работает или самозанятый	1
На пенсии	12
Прочее	6
<i>Уровень образования</i>	
Начальная школа	1
Средняя и высшая школа	18
Колледж и выше	0
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Гипертензия	17
ДГПЖ	11
Сахарный диабет	6
Деменция	4
ХОБЛ	2
Аритмия	2
болезнь Паркинсона	1
Астма	1

Возраст выражали как среднее \pm СО (диапазон: минимум-максимум), а другие категориальные переменные — как частоты. ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

максимум — 79–96 лет. У 19 пациентов наблюдались следующие сопутствующие заболевания: гипертензия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сахарный диабет, деменция, хроническая обструктивная болезнь легких, болезнь Паркинсона и астма (табл. 1).

В табл. 2 показаны результаты WOMAC до и после лечения эторикокибром. Оценка WOMAC включала 3 домена: боль, скованность и инвалидность. Оценки боли и инвалидности были в среднем ниже после лечения эторикокибром [$p \leq 0,001$ для боли; $p = 0,020$ для инвалидности] (табл. 2).

Результаты по BPI-SF до и после лечения эторикокибром выражены в процентах и показаны в табл. 3. С помощью BPI-SF оценивали тяжесть боли, проблемы, вызванные болью, и облегчение боли. Оценки боли в среднем и в настоящий момент были ниже после ле-

чения ($p = 0,036$ и $p = 0,013$, соответственно). Кроме того, обнаружены значительные различия в способности к ходьбе и выполнению нормальной работы до и после лечения ($p = 0,021$ для ходьбы и $p = 0,030$ для нормальной работы). Средние оценки облегчения боли повысились с 49,41 % до 66,92 %; однако повышение не достигло статистической значимости [$p = 0,195$] (табл. 3).

Результаты TSQM до и после лечения показаны в табл. 4. TSQM включает 4 домена, в частности, эффективность, побочные явления, удобство и общее удовлетворение. В среднем отмечено значительное увеличение количества пациентов, сообщивших об общей удовлетворенности после лечения, но не эффективности или удобстве лечения (табл. 4).

В табл. 5 показаны результаты SF36 до и после лечения. Анкета SF36 включала вопросы, относящиеся

Таблица 2. Сравнение оценок WOMAC до и после лечения эторикокибром

WOMAC	До лечения эторикокибром		После лечения эторикокибром		p
	Медиана	Диапазон (мин. — макс.)	Медиана	Диапазон (мин. — макс.)	
Боль	18	(0–35)	4	(0–24)	<0,001*
Инвалидность	80,5	(0–147)	38,5	(0–134)	0,020*
Скованность	4	(0–20)	3	(0–12)	0,068

WOMAC — индекс остеоартрита. Значение p вычисляли с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона.

* $p < 0,05$ указывает на значимое различие.

Таблица 3. Сравнение результатов по BPI-SF до и после лечения эторикокибром

WOMAC	До лечения эторикокибром		После лечения эторикокибром		p
	Среднее \pm CO	Диапазон (мин. — макс.)	Среднее \pm CO	Диапазон (мин. — макс.)	
<i>Тяжесть боли</i>					
Наихудшая боль	3,37 \pm 2,24	(0–7)	2,16 \pm 1,80	(0–6)	0,072
Наименьшая боль	1,42 \pm 1,39	(0–5)	1,11 \pm 1,15	(0–4)	0,429
Средняя боль	2,68 \pm 1,86	(0–6)	1,58 \pm 1,47	(0–5)	0,036*
Боль в данный момент	2,63 \pm 2,48	(0–7)	0,90 \pm 1,10	(0–4)	0,013*
<i>На что влияет боль</i>					
Общая активность	2,26 \pm 2,35	(0–8)	1,50 \pm 1,42	(0–5)	0,309
Настроение	2,00 \pm 1,80	(0–6)	1,06 \pm 1,39	(0–4)	0,102
Ходьба	4,26 \pm 3,38	(0–10)	1,72 \pm 2,08	(0–6)	0,021*
Нормальная работа	4,42 \pm 3,83	(0–10)	1,67 \pm 1,82	(0–6)	0,030*
Отношения с окружающими	2,26 \pm 2,81	(0–10)	1,17 \pm 1,76	(0–6)	0,182
Сон	2,05 \pm 2,39	(0–8)	1,11 \pm 1,71	(0–6)	0,344
Удовольствие от жизни	2,58 \pm 2,14	(0–7)	1,17 \pm 1,69	(0–6)	0,092
Облегчение боли	49,41 \pm 28,83	(10–90)	66,92 \pm 30,11	(20–100)	0,195

Значение p вычисляли с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона.

* $p < 0,05$ указывает на значимое различие. BPI SF — краткий опросник для оценки боли, короткая форма

Таблица 4. Сравнение результатов TSQM до и после лечения эторикоксибом

TSQM	До лечения эторикоксибом		После лечения эторикоксибом		p
	Медиана	Диапазон (мин. –макс.)	Медиана	Диапазон (мин. –макс.)	
Эффективность	66,67	(33,33–83,33)	66,67	(5,56–100)	0,632
Побочные явления	Н/О		Н/О		
Удобство	66,671	(61,11–100)	72,22	(61,11–100)	0,159
Общее удовлетворение	75	(16,67–91,67)	79,17	(41,67–133,33)	0,011*

Значение p вычисляли с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона.

* $p < 0,05$ указывает на значимое различие. TSQM — анкета для оценки удовлетворенности медикаментозным лечением

к физическому и ментальному здоровью. Значимое улучшение после лечения отмечено по 7 из 11 пунктам SF36, включая пункт #1 (общее состояние здоровья, $p = 0,032$), #4 (проблемы с работой или другой обычной повседневной деятельностью, $p = 0,026$), #5 (препятствия для нормальной общественной жизни из-за физического здоровья или эмоциональных проблем, $p = 0,017$), #6 (социальное функционирование, $p = 0,008$), #7 (тяжесть телесной боли, $p = 0,009$), #8 (препятствия для нормальной работы из-за физического здоровья или эмоциональных проблем, $p = 0,013$) и #10 (препятствия для социальной активности из-за физического здоровья или эмоциональных проблем, $p = 0,038$).

Результаты по анкете EQ-5D показали достоверное уменьшение боли по ВАШ после лечения ($p = 0,036$). Значимых изменений в других доменах не обнаружено [все $p > 0,05$].

За период исследования, включая 4 недели применения препарата и, как минимум, 2 месяца последующего наблюдения, не возникло НЯ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что после перехода на эторикоксиб боль, функция суставов, качество жизни и удовлетворенность лечением очень пожилых пациентов с ОА значительно улучшились. В среднем, оценки как боли, так и инвалидности по шкале WOMAC и BPI-SF снизились. Результаты TSQM показали более высокое субъективное общее удовлетворение лечением среди пациентов. Оценки качества жизни, измеренные по SF36 и EQ-5D VAS, также значительно улучшились после перехода на эторикоксиб. Во время 4-недельного периода лечения или 2-месячного последующего наблюдения о НЯ не сообщалось.

Это исследование представляет собой первый анализ эффективности эторикоксиба при лечении ОА в очень пожилой популяции. Популяция очень пожилых людей растет, и часто они недостаточно представлены в эпидемиологических исследованиях [12]. Ранее не проводилось когортных исследований для оценки эффекта лекарств для облегчения боли, обусловленной ОА, у очень пожилых людей. Согласно Всемирной Орга-

низации Здравоохранения, стареющим считается общество, в котором 7 % населения ≥ 65 лет, тогда как в «старом обществе» или «очень старом обществе» эта пропорция достигает 14 % и 20 %, соответственно [38]. Создание условий для стареющего населения — общемировая проблема [39], и опыт в реальных условиях становится все более важным.

В ряде исследований хорошо описана клиническая эффективность эторикоксиба для симптоматического облегчения боли при ОА [6, 19, 25–34]. Эффективность лечения эторикоксибом в течение 6–12 недель была значительно выше, чем у плацебо, при оценке по снижению симптомов боли у пациентов с ОА, и такой же, как у диклофенака, ибупрофена, напроксена или целекоксиба [26]. В специальном исследовании с парным дизайном очень пожилых людей показано улучшение оценок боли по WOMAC и физической функции, а также общей оценки пациента, которые были эквивалентны для 30 мг эторикоксиба раз в сутки и 800 мг ибупрофена 3 раза в сутки, а также для 60 мг эторикоксиба раз в сутки и 50 мг диклофенака 3 раза в сутки и 500 мг напроксена дважды в сутки [26]. Кроме того, эффективность эторикоксиба сохранялась до 4,5 лет в исследованиях с продолжением [40]. Кроме того, эторикоксиб в целом хорошо переносился в клинических исследованиях с участием пациентов с ОА и другими типами артрита [26]. В настоящем исследовании наблюдали улучшение качества жизни у очень пожилых пациентов, при этом доза препарата и период были меньше, чем в других исследованиях.

Кроме улучшения качества жизни, важным вопросом является безопасность лекарства. Что касается риска тромботических сердечно-сосудистых (СС) явлений, многонациональная программа исследований эторикоксиба и диклофенака, включая объединенный анализ $>34\ 000$ пациентов с ОА и ревматоидным артритом, показала, что при оценке по общей частоте артериальных и венозных тромботических СС явлений эторикоксиб показал себя не хуже диклофенака [19]. Сходным образом, в объединенном анализе 12 исследований не было обнаружено различий между эторикоксибом и «ненапроксеновыми» НПВП по тромботическим явлениям [26]. Кроме того, ИМ, обусловленный эторикоксибом, зарегистриро-

Таблица 5. Сравнение результатов SF36 до и после лечения эторикокибром

Пункт	SF36	До лечения эторикокибром		После лечения эторикокибром		p
		Частота или среднее ± CO	Диапазон: мин. — макс.	Частота или среднее ± CO	Диапазон: мин. — макс.	
1	В целом, как бы вы оценили свое здоровье: Превосходное Очень хорошее Хорошее Удовлетворительное Плохое	0 5 1 11 2		2 8 2 5 2		0,032*
2	По сравнению с 4 неделями назад, как бы вы оценили свое здоровье в целом сейчас? Стало намного лучше Стало несколько лучше Примерно такое же Стало несколько хуже Стало намного хуже	1 2 16 0 0		1 4 13 1 0		0,792
3	Ограничивает ли сейчас ваше здоровье данную активность?	18,49 ± 5,91	(10–30)	15 ± 5,76	(10–26)	0,059
4	Были ли у вас за последние 4 недели какие-либо из следующих проблем с работой или любой другой регулярной повседневной деятельностью, связанных с физическим здоровьем?	5 ± 1,49	(4–8)	6,26 ± 1,85	(4–8)	0,026*
5	За последние 4 недели, в какой степени ваше физическое здоровье или эмоциональные проблемы препятствовали нормальной социальной активности с семьей, друзьями, соседями или группами?	4,11 ± 1,37	(3–6)	5,16 ± 1,21	(3–6)	0,017*
6	За последние 4 недели, в какой степени ваше физическое здоровье или эмоциональные проблемы препятствовали нормальной социальной активности с семьей, друзьями, соседями или группами? Совсем нет Слегка Умеренно Довольно заметно Очень сильно	5 6 5 3 0		11 6 1 1 0		0,08*
7	Насколько сильную физическую боль вы ощущали за последние 4 недели? Не было боли Очень легкую Легкую Умеренную Тяжелую	2 3 9 3 2		5 10 1 3 0		0,009*
8	Несколько сильно за последние 4 недели боль мешала вашей нормальной работе? Совсем не мешала Немного Умеренно Довольно заметно Очень сильно	2 8 4 1 —		9 5 4 1 —		0,013*
9	Как вы чувствовали себя в течение последних 4 недель и как шли ваши дела?	36,63 ± 0,64	(32–39)	36,95 ± 3,32	(31–45)	0,876
10	Насколько сильно проблемы вашего физического здоровья или эмоциональные проблемы мешали вашей социальной активности за последние 4 недели? Все время Большую часть времени Некоторое время Малую часть времени	1 7 6 5		2 2 7 8		0,038*
11	Насколько правильны или ложны эти утверждения для вас?	12,21 ± 1,18	(10–14)	12,37 ± 1,95	(10–18)	0,749

Значение p вычисляли с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона. *p < 0,05 указывает на значимое различие. SF36 — короткая форма 36

ван всего в одном исследовании (относительный риск 1,58, 95 % доверительный интервал от 0,06 до 38,66) [41]. С другой стороны, Savage [4] предположил, что из-за своего тромботического потенциала ингибиторы ЦОГ-2 противопоказаны пациентам с ишемической болезнью сердца или инсультом, а также пациентам с высоким риском развития этих нарушений [4], что также предполагалось в другом исследовании [42].

В настоящее время существует несколько семейств препаратов, известных в клинической практике своими обезболивающими свойствами, с разной степенью эффективности и НЯ, часто ограничивающих их применимость. Лечение воспалительных нарушений обычно включает НПВП [43–45] и опиаты [43, 46]. Для разработки новых терапевтических препаратов для облегчения боли предпринимались значительные усилия и вкладывались средства [43, 47, 48]; эти препараты включают ингибиторы доноров оксида азота и двойной ингибитор ЦОГ / липоксигеназ (ЛОГ), ликофелон. Начальные результаты дают основания полагать, что эти средства могут переноситься лучше по сравнению с НПВП и селективными ингибиторами ЦОГ-2 [49]. Необходимы дальнейшие клинические исследования по оценке эффективности новых терапевтических средств в сравнении с эторикоксибом, особенно у пациентов со слабым здоровьем и очень пожилых, у которых повышен риск побочных явлений и снижена переносимость препаратов.

Настоящее исследование имеет несколько ограничений, включая малое число пациентов ($n = 19$), только мужской пол и одноцентровой план. Это связано с тем, что исследование проводилось на базе учреждения по уходу для ветеранов Юнлина, все резиденты которого были мужчинами-ветеранами. Кроме того, улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, оценивали только с помощью SF36 и EQ-5D. Можно было бы использовать другие шкалы, такие как инструментальная повседневная активность (IADL) [50], чтобы отразить улучшения в повседневном функционировании. Наши результаты показали, что в этой очень пожилой популяции эторикоксиб может эффективно облегчить боль, однако не следует ожидать значительного улучшения функции и способности к нормальной работе в связи с возрастом пациентов и значительными дегенеративными изменениями. Для помощи пациентам этой возрастной группы следует рассмотреть другие меры и способы лечения, помимо фармакологического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение эторикоксибом очень пожилых пациентов с ОА привело к значительному облегчению боли, улучшению функции суставов, качества жизни и удовлетворенности лечением.

Комментарий главного редактора

В российской клинической практике применяется отечественный препарат Эторелекс® (эторикоксиб) — селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) с максимально благоприятным профилем безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта, по сравнению с другими представителями нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1, 2]. Анализ кардиоваскулярной безопасности эторикоксиба проводился в сравнении с неселективными НПВП и плацебо у 6500 пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом и болью в спине. Результаты исследования продемонстрировали, что кардиоваскулярный риск на фоне приема эторикоксиба не превышает показатели в группе плацебо ([OR] 1,11; 0,32–3,81), а в сравнении с ибупрофеном и диклофенаком прием эторикоксиба ассоциирован с более низкой частотой кардиоваскулярных осложнений ([OR] 0,83; 0,26–2,64) [3]. В исследовании MEDAL, в котором принимали участие пациенты с отягощенным кардиоанамнезом, были получены схожие результаты при приеме эторикоксиба и диклофенака — 1, 24 и 1,3 кардиоваскулярных эпизода на 100 пациенто-лет [4]. Приведенные данные позволяют рекомендовать российский препарат Эторелекс® из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 к более широкому применению у пожилых коморбидных пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, что гарантирует повышение качества жизни этой категории пациентов на фоне благоприятного профиля безопасности и гарантированного комплаенса, обеспеченного удобством однократного приема в день, быстротой наступления эффекта и длительностью действия в течение 24 часов.

Литература

1. Ramey D.R., Watson D.J., Yu C., Bolognese J.A., Curtis S.P., Reicin A.S. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 21. 2005. № 5. P. 715–722.
2. Hunt R.H., Harper S., Watson D.J., Yu C., Quan H., Lee M., Evans J.K., Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // *Am. J. Gastroenterol.* Vol. 98. 2003. № 8. P. 1725–1733.
3. Curtis S.P., Ko A.T., Bolognese J.A., Cavanaugh P.F., Reicin A.S. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 22. 2006. № 12. P. 2365–2374.
4. Combe B., Swergold G., McLay J., McCarthy T., Zerbini C., Emery P., Connors L., Kaur A., Curtis S., Laine L., Cannon C.P. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study) // *Rheumatology (Oxf.)*. Vol. 48. 2009. № 4. P. 425–432.



1. Fine PG. Chronic pain management in older adults: Special considerations. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(2 Suppl):S4-S14. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.05.002.
2. Gustorff B, Dorner T, Likar R, Grisold W, Lawrence K, Schwarz F, et al. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: A prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(1):132-6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01486.x>.
3. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(6 Suppl):S205-24.
4. Savage R. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: when should they be used in the elderly? *Drugs Aging* 2005;22(3):185-200. <https://doi.org/10.2165/00002512-200522030-00001>.
5. Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social consequences and health economic implications. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(5):573-7. <https://doi.org/10.1097/00002281-200209000-00017>.
6. Puopolo A, Boice JA, Fidelholtz JL, Littlejohn TW, Miranda P, Berrocal A, et al. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(12):1348-56. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.05.022>.
7. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999;354(9186):1248-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)03057-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03057-3).
8. McDonough CM, Jette AM. The contribution of osteoarthritis to functional limitations and disability. *Clin Geriatr Med* 2010;26(3):387-99. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.04.001>.
9. Zambon S, Siviero P, Denkinger M, Limongi F, Victoria Castell M, van der Pas S, et al. Role of osteoarthritis, comorbidity, and pain in determining functional limitations in older populations: European project on osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(6):801-10. <https://doi.org/10.1002/acr.22755>.
10. Breedveld FC. Osteoarthritis—the impact of a serious disease. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(Suppl 1):i4-i8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh102>.
11. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81(9):646-56.
12. Landi F, Russo A, Liperoti R, Danese P, Maiorana E, Pahor M, et al. Daily pain and functional decline among old-old adults living in the community: Results from the iSIRENTE Study. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(3):350-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.10.005>.
13. Felson DT, Lawrence RC, Hochberg MC, McAlindon T, Dieppe PA, Minor MA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med* 2000;133(9):726-37. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00015>.
14. Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD004257. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004257>.
15. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1995;38(11):1535-40. <https://doi.org/10.1002/art.1780381103>.
16. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *American college of rheumatology. Arthritis Rheum* 1995;38(11):1541-6. <https://doi.org/10.1002/art.1780381104>.
17. Bakhriasyah M, Souverein PC, de Boer A, Klungel OH. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: A case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(10):1141-1148. <https://doi.org/10.1002/pds.4183>.
18. Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. *Drugs* 2002;62(18):2637-51. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262180-00006>.
19. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368(9549):1771-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)96666-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)96666-9).
20. Hunt RH, Harper S, Callegari P, Yu C, Quan H, Evans J, et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(2):201-10. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01407.x>.
21. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352(11):1092-102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050493>.
22. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355(9):873-84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061355>.
23. Denman M. Etoricoxib was noninferior to diclofenac for cardiovascular outcomes in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *ACP J Club* 2007;146(2):44.
24. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332(7553):1302-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7553.1302>.
25. Lin HY, Cheng TT, Wang JH, Lee CS, Chen MH, Lei V, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis* 2010;13(2):144-50. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x>.
26. Croom KF, Siddiqui MA. Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis. *Drugs* 2009;69(11):1513-32. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969110-00008>.
27. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembock B, Poor G, Beaulieu A, et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002;18(2):49-58. <https://doi.org/10.1185/030079902125000282>.
28. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(9):1052-61. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.9.1052>.
29. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98(8):1725-33. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07598.x>.
30. Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou SM, Uebelhart D, et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003;19(8):725-36. <https://doi.org/10.1185/030079903125002469>.
31. Wiesenhutter CW, Boice JA, Ko A, Sheldon EA, Murphy FT, Wittmer BA, et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80(4):470-9. <https://doi.org/10.4065/80.4.470>.
32. Bingham CO 3rd, Sebba AI, Rubin BR, Ruoff GE, Kremer J, Bird S, et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(3):496-507. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh296>.
33. Regnster JY, Malmstrom K, Mehta A, Bergman G, Ko AT, Curtis SP, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):945-51. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.059162>.
34. Baraf HS, Fuentealba C, Greenwald M, Brzezicki J, O'Brien K, Soffer B, et al. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: Results of the etoricoxib versus diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol* 2007;34(2):408-20.
35. Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJ, van Sonderen E, Klungel OH, Sanderma R, et al. The contribution of observational studies to the knowledge of drug effectiveness in heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(4):406-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03010.x>.
36. Ioannidis JP, Haidich AB, Lau J. Any casualties in the clash of randomised and observational evidence? *BMJ* 2001;322(7291):879-80. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7291.879>.
37. Matsumoto AK, Cavanaugh PF Jr. Etoricoxib. *Drugs Today (Barc)* 2004;40(5):395-414. <https://doi.org/10.1358/dot.2004.40.5.850488>.
38. World Health Organization. Current Status of the World Health Survey. Geneva, Switzerland: WHO International; 2011. Available from: <http://www.who.int>. [Last accessed on 2014 Mar 10].
39. Brodsky J, Habib J, Mizrahi I. Long-Term Care Laws in Five Developed Countries: A Review. Jerusalem: Brookdale Institute of Gerontology and Human Development; 2002.
40. Matsumoto A, Melian A, Shah A, Curtis SP. Etoricoxib versus naproxen in patients with rheumatoid arthritis: A prospective, randomized, comparator-controlled 121-week trial. *Curr Med Res Opin* 2007;23(9):2259-68. <https://doi.org/10.1185/030079907X219625>.
41. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(11):1-278, iii.
42. Etoricoxib: New drug. Avoid using cox-2 inhibitors for pain. *Prescrire Int* 2007;16(92):223-7.
43. Yaksh TL, Woller SA, Ramachandran R, Sorkin LS. The search for novel analgesics: targets and mechanisms. *F1000Prime Rep* 2015;7:56. <https://doi.org/10.12703/P7-56>.
44. Ong CK, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res* 2007;5(1):19-34. <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.698>.
45. Atkinson TJ, Fudin J, Jahn HL, Kubotera N, Rennick AL, Rhorer M. What's new in NSAID pharmacotherapy: oral agents to injectables. *Pain Med* 2013;14(Suppl 1):S11-7. <https://doi.org/10.1111/pme.12278>.
46. Yaksh T, Wallace MS. Opioids, analgesia, and pain management. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. p. 481-526.
47. Woolf CJ. Overcoming obstacles to developing new analgesics. *Nat Med* 2010;16(11):1241-7. <https://doi.org/10.1038/nm.2230>.
48. Kissin I. The development of new analgesics over the past 50 years: A lack of real breakthrough drugs. *Anesth Analg* 2010;110(3):780-9. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cde882>.
49. Laufer S. Osteoarthritis therapy—are there still unmet needs? *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(Suppl 1):i9-i15. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh103>.
50. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9(1):179-86. https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179.

«Офисная» эпидемия — боль современности: что делать и как лечить?

А. П. Рачин¹, д-р мед. наук, профессор,
директор Академии Национальной ассоциации экспертов по коморбидной неврологии.

М. Н. Шаров², д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета,
руководитель междисциплинарного центра боли.

С. А. Рачин¹, врач-невролог,
Исполнительный директор Национальной ассоциации экспертов по коморбидной неврологии.

Ю. С. Прокофьева³, врач-невролог.

¹ Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии;

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России;

³ ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России.

ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

С развитием новых цифровых информационных технологий, автоматизацией труда, малоподвижным образом жизни и все большей стереотипностью выполняемых движений офисных работников стали появляться новые клинические симптомокомплексы, этиологически и патогенетически связанные с факторами риска развития профессиональных заболеваний на работе.

Изучение условий труда офисных служащих при общей продолжительности рабочего дня в офисе не менее 8 часов, когда большую часть этого времени работник находится за компьютером, подтверждает, зачастую, несоответствие по своим эргометрическим показателям «рабочего» места сотрудника предполагаемым санитарно-гигиеническим нормам.

Все это обуславливает необходимость выделения и рассмотрения такого понятия, как «офисный» синдром, который не является медицинским диагнозом, а скорее обозначают группу лиц, подверженных риску заболеваний, при которых существенную роль играют факторы, влияющие на человека во время его работы.

Необходимо также принимать во внимание и другие факторы риска развития и поддержания профессиональных заболеваний офисных служащих, которые в конечном итоге могут привести к синдрому «эмоционального выгорания», являющегося неотъемлемой частью «офисного синдрома»: большое

скопление людей, стрессы, неправильное питание, ненормированный рабочий график, работа по выходящим и др [1].

К формированию «офисного» синдрома может приводить любая профессиональная деятельность офисных служащих. В зону риска, в первую очередь, попадают специалисты в сфере информационных технологий, менеджеры, работники банков и фармацевтических компаний, бухгалтеры и экономисты, работа которых связана с монотонным стереотипным исполнением своих трудовых обязанностей [2, 3].

Таким образом, офисный синдром — это клинический симптомокомплекс, который развивается у офисных служащих в связи с воздействием различных физических, психологических и социальных факторов окружающей «офисной» среды и включает нарушения в различных органах и системах [4].

В структуре офисного синдрома наиболее часто встречаются боли различной локализации, и в первую очередь, мышечно-скелетные боли (МСБ) в области спины и головные боли. Это подтверждается исследованием, выполненном Janwantanakul P. и соавт. в 2008 году, в котором было показано, что среди 1470 офисных служащих у 63 % отмечаются жалобы на боли (табл. 1) [5].

Учитывая высокую частоту встречаемости болевых синдромов различной локализации у офисных служащих, целесообразно выделить такое понятие, как **«болевого офисный синдром»**, в структуре которого лидирующее место составляют головные

Таблица 1. Частота встречаемости различных болевых синдромов среди офисных служащих [5]

Локализация боли	Частота встречаемости (%)
Головная боль	42 %
Боль в пояснице	34 %
Боль в шее	28 %
Боль в кистях	20 %
Боль в области плеча	16 %
Боль в стопах	13 %
Боль в области коленных суставов	12 %
Боль в области бедер	6 %
Боль в области локтевых суставов	5 %

боли напряжения (ГБН) и МСБ в области шеи и поясницы.

Достаточно часто офисные сотрудники жалуются на головные боли, которые у них проявляются в форме ГБН и цервикогенной головной боли (ЦГБ). Но если в развитии ГБН основная роль принадлежит индивидуально-значимым стрессовым факторам и напряжению перикраниальной мускулатуры, то при ЦГБ важное значение приобретают стереотипы «позной» установки головы по отношению к шее, особенно при работе за компьютером на неэргономичном рабочем месте. В ряде исследований была выявлена прямая линейная взаимосвязь между возникновением ГБН и такими факторами, как гиподинамия, курение, взаимоотношения с коллегами и начальством на работе и высокий индекс массы тела.

При возрастающей нагрузке и продолжительности рабочего дня, зачастую ненормированном рабочем графике и работе в выходные дни, отмечается тенденция к росту распространенности МСБ с преимущественной локализацией в области шеи и нижней части спины [6].

Среди факторов риска возникновения МСБ в области спины, связанных с офисной средой, следует выделить физические, клинические, индивидуальные и психосоциальные. К физическим факторам относят длительное положение сидя, неудобное рабочее место, работу с компьютером более восьми часов в сутки, сколиоз, нестабильность позвоночника, плохое физическое развитие. Отдельную группу составляют психосоциальные факторы, такие как хронические стрессы, неудовлетворенность работой, зарплатой, отсутствие социальной поддержки, плохие отношения в коллективе, недооценка работника начальством и др. [2].

Расширенный список факторов, ответственных за формирование болевого офисного синдрома представлен в табл. 2.

Следует отметить, что особенность психологической реактивности человека, его поведение и аффективно-когнитивная оценка боли являются компонентами «стиля работы» и при наличии высокого уровня индивидуально значимого физического или психологического стресса могут приводить к таким проявлениям, как неудобная поза, отсутствие отдыха и перерывов в работе, игнорирование своих служебных обязанностей, неадекватный ответ на замечания коллег и руководителя и др. Такой стиль работы признается неблагоприятным и может способствовать развитию или усугублению болевого офисного синдрома.

Высокая частота головной боли и боли в спине у офисных служащих не является случайной. Об этом свидетельствуют результаты системного анализа, который включал 14 рандомизированных клинических исследований, с общим размером выборки 460435 пациентов с одновременными жалобами на цефалгию и постоянные боли в области поясницы. В целом, во всех представленных исследованиях наблюдалась положительная прямолинейная взаимосвязь, а коэффициенты вероятности, оценивающие прямую корреляцию между первичной головной болью и постоянной болью в спине, варьировали от 1,55 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,13–2,11) до 8,00 (95 % ДИ 5,3–12,1) [7].

Таблица 2. Факторы риска, ответственные за формирование болевого офисного синдрома [2]

Группы факторов	Факторы
Клинические	<ul style="list-style-type: none"> Аномалии развития и нарушение осанки (сколиоз); Недостаточное физическое развитие; Недостаточная выносливость мышц спины; Нестабильность позвоночника; Аномальная подвижность позвонков.
Физические	<ul style="list-style-type: none"> Длительное статическое положение спины, шеи и руки; Стереотипность движений; Несоблюдение эргономических условий на рабочих местах; Длительная работа за компьютером; Неудобная поза.
Психосоциальные	<ul style="list-style-type: none"> Высокий уровень стресса; Большой объем работы; Неудовлетворенность работой и зарплатой; Отсутствие способности влиять на рабочую ситуацию; Низкий уровень поддержки от коллег или руководителей; Профессиональная недооценка.
Индивидуальные	<ul style="list-style-type: none"> Женский пол; Низкий уровень образования; Недостаток сна; Курение; Длительное вождение автомобиля.

Учитывая представленные выше данные о коморбидности головной боли и боли в нижней части спины у офисных служащих, становится актуальным обсуждение стратегии терапии пациентов, страдающих болевым офисным синдромом. Такие пациенты должны получать терапию боли комплексно: необходимо лечить головную боль и боль в спине не изолировано, а с учетом коморбидности данных состояний.

ТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО ОФИСНОГО СИНДРОМА

В начале развития болевого офисного синдрома необходимо использовать, в первую очередь, профилактические методы, такие как анализ клиниче-

ских, физических, психосоциальных и индивидуальных факторов риска развития офисного синдрома. Особое внимание нужно обратить на изменение стиля работы и образа жизни офисного служащего, его взаимоотношения с коллегами и начальством.

Эффективными способами лечения болевого офисного синдрома и, в частности, периодически возникающей ГБН и боли в спине, являются регуляция стиля и образа жизни, управление своим рабочим временем и временем отдыха (тайм-менеджмент), борьба со стрессами (стресс-менеджмент) (рис. 1), а также ряд других методов: постизометрическая релаксация, массаж, акупунктура, плавание, йога [8].

В случае неэффективности мероприятий, направленных на профилактику возникновения и форми-



Рис. 1. Методика стресс-менеджмента (Данилов Ал. Б., Прищепа А. В., 2018) [8].

рования болевого офисного синдрома назначается фармакотерапия. При этом следует отметить, что лекарственные средства должны быть эффективными, безопасными. Фармакотерапия не должна оказывать негативного влияния на трудовую деятельность и активный образ жизни офисного служащего.

Выбор медикаментозного лечения зависит от выраженности болевого синдрома. Безусловно, препаратами выбора для купирования болевого офисного синдрома являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Выбор между «использовать НПВП» или «нет» при болевом офисном синдроме, зависит от влияния боли на качество жизни пациента и интенсивности боли. При длительных частых эпизодах ГБН на фоне постоянной боли в спине предпочтительнее быстро купировать болевой синдром с целью снижения рисков хронизации болевого синдрома и нормализации качества жизни [9].

Одним из представителей НПВП с высоким уровнем обезболивающего и противовоспалительного действия является лорноксикам (Ксефокам). Лорноксикам — неселективный ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2 с равноценным действием на обе изоформы фермента. Препарат обладает выраженным эффектом в отношении подавления синтеза простагландинов. Мощное анальгетическое и противовоспалительное действие лорноксикама складывается также из блокирования генерации болевых импульсов как на периферическом, так и центральном уровнях за счёт стимуляции выработки эндогенных опиоидных пептидов (эндорфина и динорфина), а также, снижения выработки провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). В большинстве стран мира, включая Европу и РФ, лорноксикам зарегистрирован и показан к использованию при различных острых болевых синдромах, включая послеоперационную и МСБ.

Лорноксикам представлен в различных лекарственных формах — от таблеток до лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного использования [23–25]. В практике применения НПВП чрезвычайно важными являются скорость наступления обезболивающего действия и простота использования лекарственного средства. Кроме того, по данным последних рекомендаций, предпочтительнее использование пероральных форм НПВП, поскольку парентеральное применение не имеет преимуществ в отношении эффективности, но может уступать в безопасности. В этой связи, особый интерес представляет быстродействующая форма Ксефокам Рапид, в которой лорноксикам заключен в гранулы, содержащие бикар-

бонат натрия. За счёт созданного слабощелочного микроокружения в желудке, Ксефокам Рапид быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. При этом абсолютная биодоступность Ксефокам Рапид составляет 90–100 %. Максимальная концентрация (С_{max}) в плазме достигается уже через 30 мин после приема внутрь и эквивалентна С_{max} для лекарственных форм лорноксикама, предназначенных для парентерального введения [23–25]. Исходя из особенностей многофакторного механизма действия и скорости развития эффекта, форма Ксефокам Рапид может быть высокоэффективна не только при различных скелетно-мышечных болевых синдромах, но и при ГБН и мигрени [10, 23–25].

Эффективность Ксефокам Рапид при первичной головной боли была подтверждена в ретроспективном исследовании, выполненном М.И. Корешкиной (2017), в котором анализировалась эффективность лечения мигрени в течение двух лет с использованием препарата Ксефокам Рапид при амбулаторном ведении пациентов в специализированном Центре лечения головной боли. Подбор препаратов для купирования приступов мигрени осуществлялся индивидуально с учетом данных дневника головной боли за первый месяц от начала медикаментозной терапии. Автором были проанализированы данные о применении препарата Ксефокам Рапид у 98 пациентов (90 женщин и 8 мужчин, средний возраст $38,2 \pm 10,2$ лет) с мигренью. Терапия Ксефокам Рапид во всей группе исследованных пациентов была эффективна у 79 (80,6 %) пациентов. Эффективность Ксефокам Рапид оказалась выше в группе пациентов, страдающих мигренью с аурой (МА) (92,3 %), чем в группе пациентов с мигренью без ауры (МО) (76,4 %), однако эти различия не достигали статистической значимости. Частота нежелательных лекарственных реакций при приеме Ксефокама Рапид была низкой и не требовала отмены препарата. По результатам исследования были сделаны выводы о том, что Ксефокам Рапид показал свою эффективность, низкий уровень нежелательных лекарственных реакций и может быть рекомендован в терапии головной боли для широкого применения в амбулаторной практике не только неврологам, но и врачам семейной медицины [11].

В то же время следует отметить, что терапия МСБ, особенно боли в области поясницы, с помощью фармакотерапии, несмотря на широкий арсенал лекарственных средств, реализующих анальгетический потенциал через различные механизмы (НПВП, центральные миорелаксанты, ацетаминофен, трамадол и др.), не всегда является достаточной.

Трудности фармакотерапии при МСБ в спине привели к тому, что в мире проводится активный

Таблица 3. Состав нуклеотидно-витаминного комплекса Ксефомиелин [21]

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	1 табл.
активные вещества:	
уридинмонофосфат (уридин-5' — монофосфат динатриевая соль)	300 мг
цитидинмонофосфат (цитидин-5' — монофосфат динатриевая соль)	100 мг
витамин В ₁₂ (цианокобаламин)	2,4 мкг
витамин В ₁ (тиамина гидрохлорид)	1,1 мг

поиск новых адъювантных средств для обезболивания, обеспечивающих анальгетическое действие не только через ЦОГ-зависимые, опиоидергические, ГАМК-ергические механизмы, но и посредством вовлечения других систем. Адъюванты — это фармакологические средства, которые усиливают действие анальгетиков, делая терапию более эффективной. Воздействие на различные компоненты болевого ответа дает возможность более эффективно справиться с болью. Мультиmodalный подход к лечению болевых синдромов рассматривается как перспективное направление в повышении эффективности и безопасности терапии боли. Он позволяет более успешно справиться с болью, сократить длительность приема НПВП или снизить их дозировку, что уменьшает риски развития нежелательных лекарственных реакций [12].

В настоящий момент пуринергическая система рассматривается как один из важнейших механизмов регуляции многих функций, включая сердечно-сосудистую, нервную, иммунную и эндокринную системы, а также играет важную роль в регуляции антиноцицептивной системы боли [13].

По результатам международного экспертного совета (Москва, 2022) декларировано, что нуклеотиды играют не только энергетическую роль, но и реализуют транспортную и пластическую функции. Нуклеотиды выполняют важную сигнальную функцию в межсистемном общении, во взаимодействии нервной и иммунной систем, нейрональных и глиальных клеток [14, 15]. Наблюдаемые изменения, возникающие в нейроглиальном взаимодействии, рассматриваются сегодня как важнейший механизм в формировании патологической боли, хронических болевых синдромов. Пуринергическая медиация в данном случае выступает «мягкой силой», которая позволяет системным образом на уровне генома клетки, на уровне взаимодействия между нейроном и ненейрональными клетками обеспечить сигнализацию и возврат к нормальным исходным позициям [16]. Целый ряд

исследований демонстрируют, что цитидин- и уридинмонофосфат могут реализовывать противоболевую функцию, создавать условия для устранения той патологической сигнализации, которая может лежать в основе хронизации боли [17]. Это подтверждается результатами ряда клинических исследований, продемонстрировавших эффективность применения нуклеотидных комплексов в терапии мышечно-скелетных болевых синдромов [18, 19]. Связь пуринергической системы с так называемыми «рецепторами врожденного иммунитета» позволяет достаточно четко рассматривать данное направление как возможный путь восстановления измененных функций у пациентов с хроническими болевыми синдромами [20].

В качестве адъювантного анальгетика для терапии мышечно-скелетной боли при болевом офисном синдроме можно рекомендовать комплекс Ксефомиелин, содержащий в составе естественные природные нутриенты в виде нуклеотидов уридинмонофосфата и цитидинмонофосфата, а также витамины В₁₂ и В₁.

Почему именно Ксефомиелин целесообразно рекомендовать при болевом офисном синдроме?

Для этого существуют разумные объяснения:

- Ксефомиелин воздействует на ЦОГ-независимый механизм — пуринергическую систему. Это способствует улучшению природного механизма контроля над болезненными ощущениями и содействует естественной защите от обострений и хронизации;

- В условиях воспалительного процесса потребность в нуклеотидах возрастает в разы — самостоятельный синтез в таком количестве невозможен. В таких условиях поступление нуклеотидов с пищей «экономит» в организме расходы энергии для синтеза этих веществ и может оптимизировать функцию тканей.

- Комбинированное использование нуклеотидного комплекса Ксефомиелин с первого дня терапии НПВП (например, Ксефокам Рапид) способствует повышению обезболивающего эффекта терапии за счёт воздействия на разные механизмы боли, а также повышению безопасности лечения.

Важно отметить, что Ксефомиелин — это уникальный нуклеотидный комплекс, так как содержит самую большую дозировку уридина среди других комплексов с нуклеотидами на рынке РФ [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подводя итог изучения проблемы офисного синдрома, следует сделать следующие выводы:

1. С учетом неуклонного роста офисных служащих, увеличением количества научных исследований

в области медицины и гигиены труда, выявленной взаимосвязи между условиями труда и прогрессирующим рядом заболеваний, прежде всего скелетно-мышечных болевых синдромов, таких как головная боль и боль в спине, можно констатировать факт наличия «офисной» эпидемии, наиболее часто реализуемой в форме **болевого офисного синдрома**;

2. Препаратами выбора при болевом офисном синдроме являются НПВП (в частности, препарат Ксефокам Рапид), обладающие быстрым наступлением анальгетического эффекта;

3. Комбинированное использование НПВП с нуклеотидным комплексом Ксефомиелин способствует повышению антиоцептивного потенциала за счёт воздействия на различные механизмы боли, а также повышению безопасности терапии.



Литература

1. О. С. Баксанский, О. Г. Сафоничева. Синдром эмоционального выгорания. Взгляд психолога и невролога (обзор литературы) вестник новых медицинских технологий — 2021 — Т. 28, № 2 — с. 45–57
2. Winter A. C., Hoffmann W., Meisinger C., Evers S. and al. Association between lifestyle factors and headache // *J Headache Pain*. 2011; 12:147–155.
3. Bernaards C. M., Ariens G. A. M., Knol D. L., Hildebrandt V. H. The effectiveness of a work style intervention and a lifestyle physical activity intervention on the recovery from neck and upper limbs symptoms in computer workers // *Pain*. 2007 Nov;132 (1–2):142–53. Epub 2007 Sep 4.
4. Данилов А. Б., Курганова Ю. М. Офисный синдром // *Русский медицинский журнал*. — 2011. — № 30. — С. 1902.
5. Janwantanakul P., Pensri P., Jiamjarasrangsi W., Sinsongsook T. Prevalence of self — reported musculoskeletal symptoms among office workers // *Occupational Medicine*. 2008. p. 436–438.
6. Janwantanakul P., Pensri P. et al. Associations between Prevalence of Self — reported Musculoskeletal Symptoms of the Spine and Biopsychosocial Factors among Office Workers // *J Occup Health*. 2009, 51: 114–122.
7. Vivekanantham A. et al. The association between headache and low back pain: a systematic review. // *The Journal of Headache and Pain*. — (2019). — V. 20. — P. 82–95. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1031-y>
8. Данилов А. Б., Прищепа А. В. Управление стрессом. — Эксмо. — 2018. — 96 стр.
9. Сергеев А. В. Практическое применение нестероидных противовоспалительных препаратов при головных болях: обзор клинических и научных данных. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (9): 39–46. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.39–46.
10. Данилов А. Б., Гак С. Е. Ксефокам (лорноксикам): возможности применения для лечения болевых синдромов // *РМЖ. Болевой синдром*. — 2011. С. 37–39.
11. Корешкина М. И., Данилов Г. В. Лечение мигрени в реальной практике амбулаторного приема. *РМЖ*. 2017;21:1525–1531.
12. Кукушкин М. Л., Решетняк В. К. Пуринергические механизмы боли и обезболивания. *Российский журнал боли*. 2019; 17 (1): 51–56.
13. Burnstock G., Sawynok J. ATP and adenosine receptors and pain. In P. Beaulieu, D. Lussier, F. Porreca, & A. H. Dickenson (Eds.), *Pharmacology of pain*. 2010: 303–326. Seattle: IASP Press.
14. Magni G., Riccio D., Ceruti S. Tackling chronic pain and inflammation through the purinergic system. *Current Medicinal Chemistry*, 2018; 25, 32: 3830–3865.
15. Burnstock G. Purinergic Mechanisms and Pain. *Advances in Pharmacology*, 2016; (75): 91–137.
16. Goldberg H., Mibielli M. A., Nunes C. P. et al. A doubleblind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *Journal of Pain Research* 2017; 10: 397–404.
17. Lauretti G. C., Omals M., Pereira A. C. et al. Clinical evaluation of the analgesic effect of the cytidine-uridine-hydroxocobalamin complex as a co- adjuvant in the treatment of chronic neuropathic low back pain. *Column*. 2004. 3 (2): 73–6.
18. Рачин А. П., Шаров М. Н., Выговская С. Н., Нувахова М. Б., Воропаев А. А., Тарасова Л. Ю. Опыт применения комплексного препарата уридинмонофосфата при обострении хронической неспецифической боли в нижней части спины. *РМЖ*. 2017;24:1812–1817.
19. Якупов Э. З. Адьювантная терапия болевых синдромов: возможности использования нуклеотидов. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2019;120 (10):141–145.
20. Пуринергическая система — прошлое, настоящее и будущее в контроле боли: экспертный совет. // *Неврология сегодня*. — 2023. — № 1 (19). — Стр. 12–13.
21. Листок-вкладыш для БАД Ксефомиелин (СГР № АМ. 01.07.01.003. R. 001280.12.22 от 01.12.2022 г.)
22. На основании сравнения листов-вкладышей БАД, доступных в РФ по данным IQVIA, в категории Нуклеотидов по состоянию на 30.06.2023.
23. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам Рапид, ЛС-000323.
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам (таблетки, покрытые плёночной оболочкой) П N014845/01.
25. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения), П N011189.

Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм».

Мнение автора может не совпадать с мнением компании»

POS-20260126-0113.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬЮ В СПИНЕ И ШЕЕ!

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

КСЕФОКАМРАПИД
лорноксикам

Сбалансированное ингибирование
ЦОГ-1 и ЦОГ-2¹



Эффективность,
проверенная временем

КСЕФОМИЕЛИН®

Активация P2Y-рецепторов и
естественная защита от обострений^{**2-4}



Инновационный^{***}
нуклеотидный комплекс

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА 2 ПУТИ ФОРМИРОВАНИЯ БОЛИ!⁵

*Ксефокам рапид является
лекарственным средством



1
день

ПРИМЕНЕНИЕ С ПЕРВОГО ДНЯ ЛЕЧЕНИЯ⁵

30
день

Материал предназначен исключительно для сотрудников здравоохранения

** компоненты комплекса; *** Согласно данным базы ООО «АЙКЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ПЛС и БАД в РФ» за период январь-май 2023 года на российском розничном фармацевтическом рынке биологически активных добавок, содержащих в своем составе цитидин, в продаже отсутствовал продукт с комбинацией активных компонентов уридинмонофосфат+цитидинмонофосфат+витамин В1+витамин В12
1. Инструкция Ксефокам Рапид (лорноксикам): https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=02c4db51-1dc4-45cb-a4e1-75b0648f54af
2. Амелин А. В. и др. Место пиримидиновых нуклеотидов в практике лечения боли. Результаты консенсуса международной группы специалистов // Russian Journal of Pain. – 2023. – Т. 21. – № 1. – С. 78–84. 3. Баринов Э.Ф., Статинова Е.А., Сохина В.С., Фабер Т.И. Риски прогрессирования цереброваскулярной патологии, связанные с активностью пуринергической системы мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2020;120(10):118–124. 4. Якулов Э.З. Аджувантная терапия болевых синдромов: возможности использования нуклеотидов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(10):141–145. 5. Листок-вкладыш для БАД Ксефомиелин (СГР № АМ.01.07.01.003.Р.001280.12.22 от 01.12.2022 г.)

АО «Нижфарм», 603105, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел. +7 831 278 80 88, + 7 800 250 50 00. E-mail: med@stada.ru
Дата выпуска материала: август 2023. POS-20251024-1695

Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией



КСЕФОМИЕЛИН - БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Боль в пояснице: практикум по диагностике и терапии

Рачин А.П.¹, д-р мед. наук, профессор, директор Академии Национальной ассоциации экспертов по коморбидной неврологии;

Шаров М.Н.², д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета, руководитель междисциплинарного центра боли;

Рачин С.А.¹, врач-невролог, Исполнительный директор Национальной ассоциации экспертов по коморбидной неврологии;

Прокофьева Ю.С.³, врач-невролог.

¹ Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии;

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России;

³ ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Боль в пояснице представляет собой важную актуальную междисциплинарную проблему. С анатомо-морфологической точки зрения следует выделить три различных источника боли: аксиальную пояснично-крестцовую, корешковую и отраженную боль. Аксиальная боль в пояснично-крестцовом отделе спины представляет собой боль в поясничном и крестцовом отделах позвоночника, а также в области крестцово-копчикового перехода. Корешковая боль в ноге распространяется в нижнюю конечность по сегментарному типу вследствие раздражения нерва или ганглия дорсальных корешков. Отраженная боль распространяется в область, удаленную от источника, но по несегментарному типу [1].

По данным ряда исследований в различных странах мира, боль в пояснице занимает 3–5 место по частоте обращения взрослых пациентов к врачу общей практики [2]. К примеру, ежегодно распространенность болей в пояснице среди взрослого населения США составляет 10–30 % [3], а распространенность среди взрослых пациентов в течение жизни достигает 65–80 % [4].

Боль в пояснице не только достаточно широко распространена, но и требует значительных затрат и бремени применения медицинских услуг, где уровень расходов на здравоохранение стремительно растет по сравнению с ростом ВВП, и это представляет собой важную социально-экономическую проблему.

Помимо стратификации по локализации, боль в пояснице классифицируется по продолжительности — острая (< 6 недель), подострая (6–12 недель) и хроническая (> 12 недель) [5]. Важно отметить, что у большинства пациентов боль самостоятельно купируется до 6 недель, но у 30–40 % пациентов боль сохраняется более 6 недель [2]. С целью выделения этой группы пациентов необходимо учитывать «желтые флажки» (табл. 1) — факторы риска развития хронического течения [6]. Важно понимать, что социальные и психологические факторы являются ключевыми предикторами формирования хронических болей в пояснице [7]. При их наличии врачи могут рассмотреть возможность углубленного обучения пациентов и более ранних подходов к когнитивно-поведенческой терапии, нацеленных на коморбидные состояния, тревогу и депрессию, катастрофизацию, поведение избегания страха (например, значительное беспокойство по поводу обострения боли в пояснице из-за занятий обычной деятельностью), пассивные стратегии преодоления, неудовлетворенность работой, более высокий уровень инвалидности, соматизацию и спорные требования о денежной компенсации на работе [7].

Хроническая боль в спине определяется как боль в пояснице, продолжающаяся более 12 недель, при этом до одной трети всех пациентов сообщают о боли в пояснице умеренной интенсивности, продолжающейся в течение года после острого эпизода [2].

Таблица 1. «Желтые» и «красные» флажки при боли в пояснице

«КРАСНЫЕ ФЛАЖКИ»	«ЖЁЛТЫЕ ФЛАЖКИ»
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Острая боль в спине в возрасте < 20 лет или > 55 лет. ➤ Связь с недавней травмой. ➤ Боль прогрессирующая, немеханическая, без облегчения в положении лежа. ➤ Боль в грудной клетке, которая сопровождает боль в спине. ➤ Наличие в анамнезе злокачественных новообразований. ➤ Анамнез длительного использования кортикостероидов. ➤ Наркотическая зависимость, прием иммуносупрессивных препаратов в анамнезе, а также диагностированная ВИЧ-инфицированность. ➤ Боль в спине сопровождается общим недомоганием и/или необъяснимой потерей веса. ➤ Распространенная неврологическая симптоматика (нарушение контроля мочеиспускания, прогрессирующая слабость в нижних конечностях, изменение походки). ➤ Структурные деформации (например, сколиоз). ➤ Боль в спине сопровождается лихорадкой. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Неправильное отношение к боли в спине, например, вера в то, что она действительно приводит к повреждению и возможной нетрудоспособности или что для лечения необходим постельный режим, а не выполнение особых полезных упражнений. ➤ Неправильное болевое поведение, например, снижение уровня активности или уклонение от последней из страха. ➤ Компенсация (возможность получения финансовой выгоды в случае сохранения боли) и/или профессиональные проблемы (например, неудовлетворенность работой и проведение времени вне нее «с пользой»). ➤ фоновые эмоциональные проблемы (депрессия, беспокойство, высокий уровень стресса).

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ БОЛИ В ОБЛАСТИ ПОЯСНИЦЫ

При обследовании пациента с болью в пояснице не всегда возможно определить точную причину, поскольку до 85 % пациентов при первичном осмотре будет диагностирована неспецифическая боль в пояснице [8, 9]. Поэтому важно искать доказательства конкретной этиологии боли в спине, чтобы адекватно диагностировать тип боли в пояснице.

Существуют определенные особенности боли в пояснице, которые следует выяснить. Продолжительность симптомов разделяет пациента на определенную группу острой, подострой или хронической боли в пояснице, что помогает принять правильное решение [8, 10]. Также важно выявить и уточнить локализацию боли и иррадиацию (аксиальную или корешковую боль в пояснице) [11]. Тяжесть боли можно измерить с помощью определенной шкалы (т. е. визуальной аналоговой шкалы или числовой рейтинговой шкалы) и использовать ее для определения текущих, средних, худших и лучших оценок [4, 10, 11].

Для дальнейшего развития чувства боли важно установить такие характеристики, как жжение, простреливание, ноющая боль, онемение и ощущение поражения электрическим током [10]. Обстоятельства, вызвавшие боль, если таковые имеются, также заслуживают внимания. В частности, если пациент попал в автомобильную аварию, понимание того, был ли пациент водителем или пассажиром, раскрытие подушки безопасности, место удара и тип задействованного транспортного средства может указать тип боли, которая могла возникнуть. Кроме того, облегчающие и провоцирующие факторы, такие как сидение, стояние, ходьба и лежание, помогают уточнить дифференциальный диагноз [10]. Аналогичным образом, документирование предшествующего анамнеза подобных эпизодов боли в пояснице может прояснить прерывистый рецидивирующий характер симптомов [11]. Предварительная оценка и лечение боли, например, учет предыдущих диагностических исследований и вмешательств, помогают определить будущее лечение [11]. Временные изменения

в проявлении указывают на прогрессирование симптомов и могут использоваться для оценки развития симптомов [11]. Наконец, функциональность пациента с болью во время работы и повседневной жизни может влиять на степень лечения [10].

Кроме того, первоначальная оценка пациента с болью в пояснице должна включать в себя скрининговые вопросы о конституциональных симптомах («красные флажки»), которые указывают на потенциально прогрессирующую или нестабильную причину боли, такую как онкологические заболевания, инфекция, травма и др. [13]. Среди пациентов с болями в пояснице менее 1 % имеют серьезную системную этиологию [14].

Пациентов с болями в пояснице также следует обследовать на предмет наличия социального или психологического дистресса [10]. Оценка истории злоупотребления психоактивными веществами, компенсаций по инвалидности, статуса работы и симптомов депрессии являются индикаторами такого психосоциального дистресса [12]. Аналогичным образом, коморбидные психиатрические состояния, соматизация и/или неадаптивные копинг-стратегии связаны с худшими исходами у пациентов с болью в пояснице и также должны быть установлены [10]. Примеры готовых опросников для оценки некоторых из этих важных аспектов лечения боли включают в себя инструмент оценки риска опиоидов (ORT), анкету PHQ9 и текущую оценку злоупотребления опиоидами (COMM).

Физическое обследование, краткое или обширное, является важной частью не только диагностики, но и лечения боли в пояснице [12]. Общий медицинский осмотр позволяет получить соответствующие данные о пациенте, включая жизненно важные показатели, статус передвижения (вспомогательные устройства, подвижность и походка), внешний вид, поведение, признаки дистресса, состояние кожи, настроение и аффекты, суждения и мыслительный процесс [9].

Также следует провести неврологическое обследование, включающее оценку двигательной силы в спине и нижних конечностях, чувствительности, проверку глубоких сухожильных рефлексов и рефлексов верхних мотонейронов [9, 11]. Это поможет практикующему врачу диагностировать и/или исключить более конкретные причины боли в пояснице, такие как патология спинного мозга, нервных корешков и периферических нервов.

Дополнительными частями физического обследования являются осмотр груднопоясничного отдела позвоночника, пальпация остистых отростков, диапазон двигательных движений и тесты на конкретные нарушения. Первоначальный осмотр посредством

оценки груднопоясничного отдела позвоночника дает информацию о позе и положении тела [15]. Это включает в себя особое внимание к аномальному кифозу, лордозу или сколиозу. Кроме того, при оценке кожных покровов следует сосредоточить внимание на сыпи, шрамах, отеках и признаках травмы или воспаления [9].

Важно отметить, что пальпация остистых отростков может выявить локализованную болезненность, которая наблюдается у пациентов с абсцессом, эпидуральной опухолью и компрессионными переломами позвонков [15]. Особое внимание следует уделять болезненности в параспинальной области, которая может наблюдаться у пациентов с фасеточным синдромом и миофасциальной болью [16]. Легкая пальпация поможет обнаружить аллодинию или гипералгезию, которые обычно указывают на наличие нейропатической боли.

Боль, связанная с диапазоном движений и/или ограничениями, дает дополнительную информацию о типе боли в пояснице [12]. Нормальный диапазон движений груднопоясничного отдела позвоночника составляет 90° сгибания вперед, 30° разгибания назад, 60° боковой ротации и 25° латерального сгибания [17]. Боль, провоцируемая боковым вращением и разгибанием спины, может указывать на фасеточную артропатию [18]. Боль, вызванная сгибанием вперед, указывает на дискогенную патологию или патологию тела позвонка, поскольку сгибание поясничного отдела позвоночника вызывает осевую нагрузку [19]. Однако боль при движении неспецифична и может возникать по другим причинам.

Осмотр пациента с болью в пояснице также состоит из различных тестов на определенные расстройства. Тест Патрика позволяет оценить патологию бедра и крестцово-подвздошной зоны, которые часто связаны с болью в пояснице. Когда пациент находится в положении лежа на спине, врач должен пассивно сгибать, отводить и вращать бедро наружу. Боль в паховой области свидетельствует о патологии бедра, а боль в спине — о патологии крестцово-подвздошного сустава [20].

Кроме того, следует провести тест на подъем прямой ноги, чтобы определить любое поражение корешков поясничного нерва или мышц подколенного сухожилия при боли в пояснице [15]. Когда пациент находится в положении лежа, врач должен поднять ногу пациента в пятке, сохраняя колено прямым. Бедро должно быть согнуто под углом от 70° до 90°. Этот тест вызывает повышенную стимуляцию от сухожильных комплексов Гольджи ахиллова сухожилия. Позитивный подъем прямой ноги воспроизводит корешковую боль, которую испытывает пациент, иррадиирующую от поясницы или бедра вниз к лодыжке

(боль должна возникать по корешковой схеме). Если боль остается локализованной в задней части бедра, скорее всего, она вызвана напряжением подколенных сухожилий [8, 10].

В качестве методов дополнительной диагностики важно выделить электродиагностическое тестирование, состоящее из электромиографии (ЭМГ) и измерения скорости нервной проводимости (NCV), которые могут помочь в дифференциальной диагностике острой и хронической радикулопатии, а также локализовать патологическое поражение и определить, являются ли наблюдаемые радиологические отклонения вероятным источником симптомов у пациента [10].

Важно отметить, что нейровизуализацию следует проводить только при определенных обстоятельствах: при наличии тяжелого или прогрессирующего неврологического дефицита или при подозрении на серьезное неврологическое заболевание («красные флажки») [12].

Визуализирующие исследования включают рентгенографию и/или расширенную нейровизуализацию. При неэффективности консервативного лечения боли в пояснице и после принятия решения о проведении нейровизуализации врач должен начать с рентгенограмм поясничного отдела позвоночника с нагрузкой (в переднем и боковом отделах) [11]. Расширенная визуализация, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) полезны в том случае, если рентгенограммы не объясняют непрекращающуюся боль в пояснице или имеется существенное клиническое подозрение на основное системное заболевание [21, 29]. МРТ без контраста обычно считается лучшим начальным тестом для большинства пациентов с болями в пояснице, которым требуются расширенные методы визуализации. МРТ с гадолинием позволяет отличить рубец от диска у пациентов, перенесших операцию на спине [23]. У пациентов, которым требуется расширенная визуализация, но которые не могут пройти МРТ, следующим шагом обычно является КТ.

ТЕРАПИЯ БОЛИ В ПОЯСНИЦЕ

В типичной парадигме лечения пациенты с острым и подострым течением сначала оцениваются на наличие «красных флажков», указывающих на пациентов с более серьезной этиологией, которые нуждаются в дальнейшем обследовании [2]. Если «тревожных» сигналов нет, следует приступить к обучению пациентов, включая разъяснения о причинах боли в пояснице, благоприятный прогноз неспецифической боли в пояснице, вероятность подобных рецидивов у большинства людей и уверенность

в ожидании благоприятного течения. Врачи должны поощрять пациентов к самоконтролю, включая сведение к минимуму постельного режима, сохранение активности и как можно скорее возвращение к работе и нормальной деятельности [24]. Разумное кратковременное применение тепла через прокладки или одеяла демонстрируют лучший эффект, чем поясничные корсеты или холодные компрессы [14]. Кроме того, кратковременное применение местных средств на основе красного стручкового перца показало достоверно выше анальгезию по сравнению с плацебо в течение первой недели применения [21]. С точки зрения фармакотерапии, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты являются лекарственными средствами первой линии терапии острой или обострения хронической боли в пояснице [25]. Пациентов следует проинструктировать, по возможности, избегать употребления опиоидов, за исключением случаев, когда боль является сильной по интенсивности и они не реагируют на более «консервативные» препараты. Пациенты с постоянной болью в течение более 1 месяца должны быть повторно обследованы [13]. У пациентов с хронической болью в спине наиболее эффективен мультидисциплинарный подход к лечению, включающий медицинские, психологические, физические и интервенционные подходы. [26].

Фармакологическое лечение имеет основополагающее значение как при острой, так и при хронической боли в пояснице. Было показано, что ацетаминофен и НПВП эффективны для кратковременного облегчения состояния [8, 10, 27]. Ацетаминофен при острой боли не имеет четкой разницы в обезболивании в дозах до 4 г/день по сравнению с НПВП. Однако в отношении хронической боли в пояснице ацетаминофен немного уступает НПВП по облегчению боли [10]. Преимущества ацетаминофена включают благоприятный профиль безопасности и низкую стоимость; тем не менее, клиническая значимость бессимптомного повышения уровня аминотрансфераз выше 4 г/день не ясна [11] и следует соблюдать осторожность при его применении с другими препаратами, содержащими ацетаминофен.

НПВП также используются при острой и хронической боли в пояснице, а неселективные и ЦОГ-2-селективные НПВП превосходят плацебо без четкой разницы в эффективности между НПВП. Следует предостерегать от применения НПВП из-за системных побочных эффектов со стороны почек, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта; рекомендуется использовать наименьшую эффективную дозу в течение как можно более короткого периода времени [11, 12].

Мышечные релаксанты представляют собой эффективную группу лекарственных препаратов первой линии терапии острой или обострения хронической боли в области поясницы, что подтверждено результатами рандомизированных клинических исследований [28].

Среди миорелаксантов, применяемых при боли в спине заслуживает внимания препарат Стезиум® (эперизон), выпускаемый в форме таблеток №30 с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой. Показаниями к применению препарата Стезиум® являются заболевания опорно-двигательного аппарата, сопровождаемые болезненными мышечными спазмами (болезненный мышечный гипертонус), в том числе и боль в пояснице.

Стезиум® отличается быстрым действием и благоприятным профилем безопасности благодаря широкому спектру механизма действия:

- уже через 20 мин после приема подавляет активность проприоцептивных нервных волокон в нервно-мышечном веретене;
- уже к 3 дню лечения достоверно уменьшает симптомы — мышечное напряжение и боли в ногах;
- к 14 дню лечения достоверно уменьшает клинические симптомы на 73 % по основному критерию эффективности;
- обладает миорелаксирующим действием, а также подавляет нейрогенное воспаление и улучшает кровообращение в мышцах;
- Стезиум® обладает благоприятным профилем безопасности (частота побочных эффектов сравнима с плацебо) и низкой частотой лекарственных взаимодействий.

Эффективность и безопасность эперизона подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях и представлена в систематическом обзоре, выполненном Bavage и соавт. в 2016 году [28]. Для проведения систематического обзора были приняты рекомендации Кокрановской группы (Cochrane Back and Neck Group). Систематический анализ включал 7 исследований (5 рандомизированных и 2 неконтролируемых), с общим количеством 801 пациента с болью в пояснице. Авторами систематического

обзора достоверно подтверждено преимущество эперизона по сравнению с плацебо по основному показателю эффективности (тест расстояния от пальцев до пола при наклоне вперед) (рис. 1).

Также было показано преимущество эперизона по сравнению с плацебо по дополнительным критериям эффективности (мышечное напряжение, сухожильные рефлексы, боль в нижних конечностях). Кроме этого, эперизон улучшал параспинальный кровоток (рис. 2).

Трамадол и более сильные опиоиды следует назначать разумно и только в случае сильной, инвалидизирующей боли, которую невозможно контролировать вышеупомянутыми методами [11]. Эти препараты следует использовать ограниченным по времени курсом с повторной оценкой анальгетической эффективности, улучшенной активности, побочных эффектов и аберрантного поведения [11]. Дополнительную осторожность следует проявлять у пациентов с риском развития зависимости или аномального поведения (личный или семейный анамнез зависимости, плохо контролируемая сопутствующая психологическая патология, сексуальное насилие в анамнезе, молодой возраст < 45 лет) [10]. В то время как трамадол продемонстрировал ограниченную анальгезию с легким функциональным улучшением при хронической боли в пояснице, в рандомизированных клинических исследованиях «мощные» опиоиды продемонстрировали значительную анальгезию и улучшение функции через 3 и 6 месяцев [29].

Использование трициклических антидепрессантов (ТЦА) показало положительный эффект при лечении болей в пояснице [8, 10, 11]. Эффективность ТЦА была установлена при хронической боли в пояснице. ТЦА действуют, оказывая обезболивающее действие, главным образом, за счет ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина, блокады натриевых каналов и антагонизма NMDA [10].

Кроме того, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) также являются фармакологическим средством лечения хронической боли в пояснице [10]. Эффективность в РКИ была установлена для дулоксетина и венлафаксина,

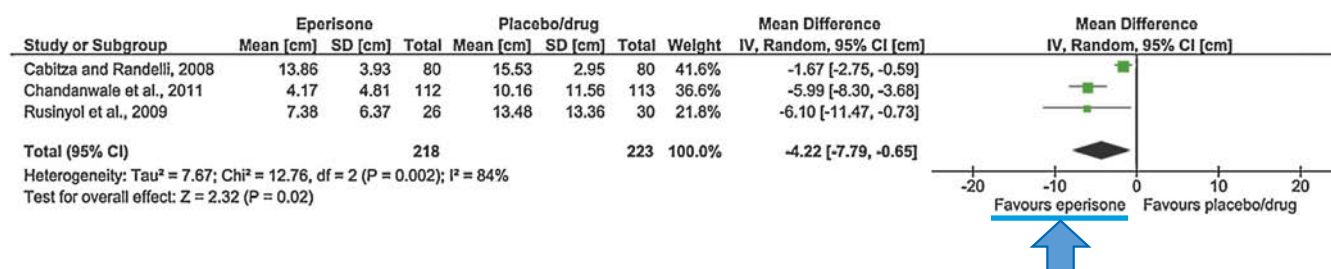


Рис. 1. Клиническая эффективность эперизона в сравнении с плацебо по тесту Томайера [28].

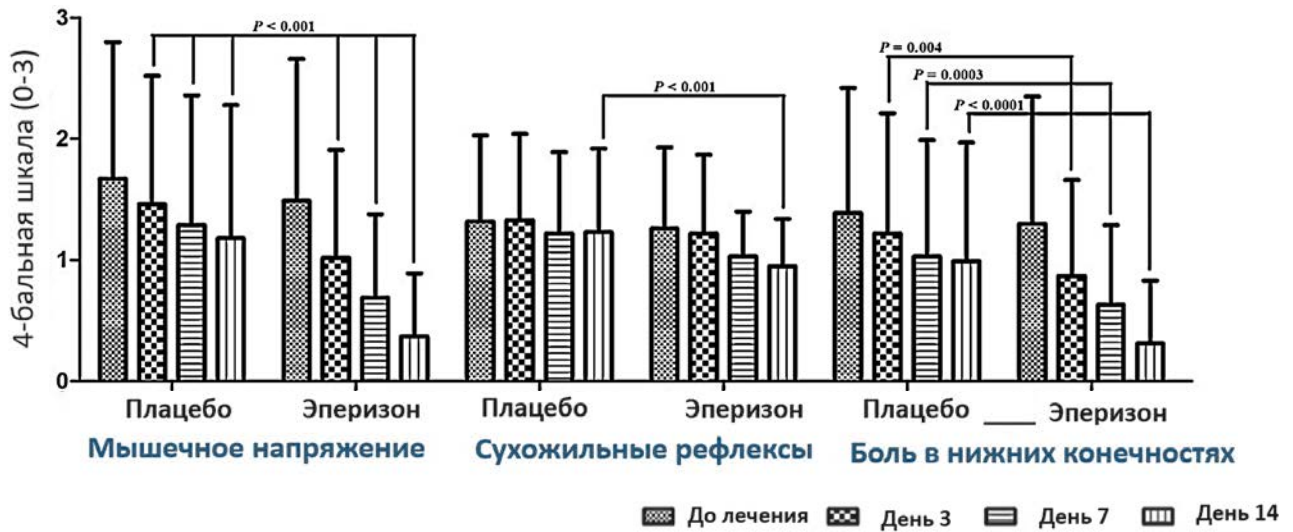


Рис. 2. Клиническая эффективность эперизона в сравнении с плацебо по дополнительным критериям.

причем первый лучше переносится [10]. СИОЗСН действуют, оказывая анальгезирующее действие за счет ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина, что важно для подавления нисходящих модулирующих воздействий. Наиболее распространенные побочные эффекты включают сухость во рту, тошноту, головокружение, головную боль и инсомнию.

Наконец, фармакологическое лечение болей в пояснице включает противоэпилептические препараты. Хотя габапентин продемонстрировал обезболивающую эффективность при хронической боли в пояснице с радикулопатией [11], только топирамат был изучен при хронической аксиальной боли в пояснице с доказательством анальгезии и улучшения качества жизни [30]. Топирамат имеет положительный побочный эффект в виде потери веса, но также связан с головокружением, сонливостью и редким нефролитиазом.

Важно отметить, что нефармакологические методы являются обязательным первоопределяющим компонентом терапии болей в пояснице.

Психологические вмешательства наиболее изучены при хронической боли в пояснице, хотя их применение у пациентов с острой болью в пояснице и множественными «желтыми флажками» целесообразно для предотвращения хронизации боли [10]. Учет психосоциальных и мотивационных факторов также важен для обеспечения анальгетической эффективности и снижения инвалидности. Типы психологического лечения включают когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), прогрессивную релаксацию и биологическую обратную связь.

КПТ — это целенаправленный подход, который нацелен на неадаптивное мышление и стратегии преодоления трудностей, чтобы изменить поведе-

ние и улучшить настроение. Данные РКИ указывают на кратковременное улучшение интенсивности боли [10]. Прогрессивная релаксация состоит из техники снижения мышечного напряжения, включающей систематическое сгибание и расслабление определенных мышц с целью достижения глубокого расслабления. Это обеспечивает кратковременное уменьшение боли [11]. Биологическая обратная связь — это метод релаксации, который использует слуховую и визуальную обратную связь от мышечной активности для снижения мышечного напряжения. Тем не менее, исследования показывают неоднозначные данные по снижению интенсивности боли в пояснице [31].

Физические и реабилитационные процедуры — это методы повышения функциональности и облегчения боли, которые могут сочетаться с другими методами лечения болей в пояснице. Лечебная физкультура определяется как серия определенных движений с целью тренировки тела для укрепления физического здоровья [8, 11]. В рамках этого типа терапии упражнения на растяжку больше всего связаны с уменьшением боли, а усиление дает наибольший функциональный выигрыш.

Мультидисциплинарные программы функциональной реабилитации также оказались эффективными для облегчения боли, снижения инвалидности и улучшения настроения [12]. Это междисциплинарная биопсихосоциальная реабилитация, включающая, как минимум один физический аспект (упражнения, физические упражнения) и еще один аспект — психологический, социальный или профессиональный [12]. Другие методы физиотерапии или реабилитации требуют дальнейших исследований и оценки перед их включением в национальные клинические рекомендации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ [32]

1) Боль в пояснице — важная междисциплинарная проблема.

2) Анамнез пациента, медицинский осмотр и диагностическое тестирование являются важными компонентами постановки точного диагноза.

3) В типичной парадигме лечения пациенты с острым и подострым течением сначала оцениваются на наличие «красных» и «желтых» флажков», указывающих на более серьезную этиологию боли в пояснице и высокую вероятность хронизации боли.

4) НПВП и миорелаксанты являются лекарственными средствами первой линии терапии острой или обострения хронической боли в пояснице.

5) Стезиум® (эперизон) отличается быстрым действием и благоприятным профилем безопасности благодаря широкому спектру механизма действия и может являться препаратом выбора при болезненном мышечном спазме у пациентов, страдающих болью в пояснице.

6) У пациентов с хронической болью в спине наиболее эффективен мультидисциплинарный логический подход к лечению, который может включать мультимодальные медицинские, психологические, физические и интервенционные подходы.



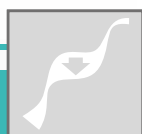
Литература

- Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain*. 2009;147:17–9. A delineation of low back pain diagnosis and definition.
- Atlas S.J., Deyo R.A. Evaluating and managing acute low back pain in the primary care setting. *J Gen Intern Med*, Springer. 2001;16: 120–31.
- Petering R.C., Webb C. Treatment options for low back pain in athletes. *Sports Health*, SAGE Publications. 2011;3:550–5.
- Longo U.G., Loppini M., Denaro L., Maffulli N., Denaro V. Rating scales for low back pain. *Br Med Bull*, Oxford University Press. 2010;94:81–144.
- Heuch I., Foss I.S. Acute low back usually resolves quickly but persistent low back pain often persists. *J Physiother*. 2013;59:127.
- Samanta J., Kendall J., Samanta A. 10-minute consultation: chronic low back pain. *BMJ*, British Medical Journal Publishing Group. 2003;326:535.
- Pincus T., Vlaeyen J.W.S., Kendall N.A.S., Von Korff M.R., Kaloupek D.A., Reis S. Cognitive-behavioral therapy and psychosocial factors in low back pain: directions for the future. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27:E133–8.
- Deyo R.A., Weinstein J.N. Low Back Pain. *N Engl J Med*. 2001;344: 363–70.
- Deyo R.A., Rainville J., Kent D.L. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA J Am Med Assoc*, American Medical Association. 1992;268:760.
- Chou R. Low back pain. *Ann Intern Med*, American College of Physicians. 2014;160:ITC6–1. An overview of low back pain.
- Chou R., Qaseem A., Snow V., Casey D., Cross J.T., Shekelle P., et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*, American College of Physicians. 2007;147:478.
- van Tulder M., Becker A., Bekkering T., Breen A., Gil del Real M.T., Hutchinson A., et al. Chapter 3 European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15s:169–91.
- American Academy of Family Physicians. TH, Randolph DC. *American family physician*. Am. Fam. Physician. Leawood: American Academy of Family Physicians; 1970.
- French S.D., Cameron M., Walker B.F., Reggars J.W., Esterman A.J. Superficial heat or cold for low back pain. *Cochrane database Syst Rev*, John Wiley & Sons, Ltd. 2006;CD004750.
- Rubinstein S.M., van Tulder M. A best-evidence review of diagnostic procedures for neck and low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:471–82.
- Partanen J.V., Ojala T.A., Arokoski J.P.A. Myofascial syndrome and pain: a neurophysiological approach. *Pathophysiology*. 2010;17: 19–28.
- Todd A.J., Vaccaro A.R. *Physical Examination of the Spine*. Second Edition. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 2016.
- Kalichman L., Hunter D.J. Lumbar facet joint osteoarthritis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:69–80.
- Park W.M., Kim K., Kim Y.H. Effects of degenerated intervertebral discs on intersegmental rotations, intradiscal pressures, and facet joint forces of the whole lumbar spine. *Comput Biol Med*. 2013;43:1234–40.
- Bagwell J.J., Bauer L., Gradoz M., Grindstaff T.L. The reliability of FABER test hip range of motion measurements. *Int J Sports Phys Ther*, The Sports Physical Therapy Section of the American Physical Therapy Association. 2016;11:1101–5. Use of the FABER test for diagnosis of sacroiliac joint related pain.
- Frerick H., Keitel W., Kuhn U., Schmidt S., Bredehorst A., Kuhlmann M. Topical treatment of chronic low back pain with a capsicum plaster. *Pain*. 2003;106:59–64.
- Chou R., Qaseem A., Owens D.K., Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011;154:181.
- Wilkinson L.S., Elson E., Saifuddin A., Ransford A.O. Defining the use of gadolinium enhanced MRI in the assessment of the postoperative lumbar spine. *Clin Radiol*, Elsevier. 1997;52:530–4.
- American Academy of Family Physicians. AT, Ogle A.A. *American family physician*. Am. Fam. Physician. Leawood: American Academy of Family Physicians; 1970.
- Witenko C., Moorman-Li R., Motycka C., Duane K., HincapieCastillo J., Leonard P., et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P T, MediMedia*, USA. 2014;39:427–35.
- Elkayam O., Ben Itzhak S., Avrahami E., Meidan Y., Doron N., Eldar I., et al. Multidisciplinary approach to chronic back pain: prognostic elements of the outcome. *Clin Exp Rheumatol*. 14:281–8.
- Roelofs P.D., Deyo R.A., Koes B.W., Scholten R.J., van Tulder M.W.
- Bavage S., et al. Clinical efficacy and safety of eperisone for low back pain: A systematic literature review. *Pharmacological Reports* 68 (2016) 903–912.
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD000396.
- Koes B.W., Backes D., Bindels P.J.E. Pharmacotherapy for chronic non-specific low back pain: current and future options. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:537–45.
- Muehlbacher M., Nickel M.K., Kettler C., Tritt K., Lahmann C., Leiberich P.K., et al. Topiramate in treatment of patients with chronic low back pain. *Clin J Pain*. 2006;22:526–31.
- Urits I., et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. // *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Mar 11;23(3):23. doi: 10.1007/s11916-019-0757-1.

КЛЮЧЕВОЕ РЕШЕНИЕ

МИОРЕЛАКСАНТ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

для лечения заболеваний
опорно-двигательного
аппарата, сопровождаемых
болезненными
мышечными спазмами*



**Обладает
миорелаксирующим
действием***



**Подавляет
нейрогенное
воспаление***



**Улучшает
кровообращение
в мышцах***



* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (общая характеристика лекарственного препарата) эперизон (Стезиум®), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг (дата регистрации 02.06.2023 г., номер ЛПЧ[(002455)-(PI-RU)).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Мультидисциплинарное ведение пациентов с умеренной и сильной болью при остеоартрите коленного сустава

Источник: Drugs (2022) 82:1347–1355. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01773-5>

Nicola Veronese*, **Cyrus Cooper****, **Olivier Bruyère***** и соавт.

* Geriatrics Section, Department of Internal Medicine and Geriatrics, University of Palermo, Italy

** MRC Lifecourse Epidemiology Centre, University of Southampton, UK

*** Division of Public Health, Epidemiology and Health Economics, WHO Collaborating Center for Public Health Aspects of Musculo-Skeletal Health and Ageing, University of Liège, Belgium

Остеоартрит коленного сустава (ОА) является одним из наиболее распространенных и инвалидизирующих заболеваний. В случае умеренной и сильной боли однократного терапевтического вмешательства может быть недостаточно для облегчения симптомов и улучшения качества жизни. Лечение включает базовую терапию первой линии симптоматическими препаратами медленного действия для лечения ОА (SYSADOA) или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Поэтому Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) подготовило обзор многокомпонентного подхода к терапии ОА коленного сустава. Эта стратегия является подходящим решением для ведения пациентов с ОА коленного сустава, в том числе с болью и дисфункцией различной степени выраженности. Мультидисциплинарный подход должен основываться на различных сочетаниях нефармакологических и фармакологических вмешательств. Потенциальные фармакологические комбинации включают SYSADOA и НПВП, НПВП и слабые опиоиды, а также внутрисуставное лечение SYSADOA/НПВП. Согласно имеющимся данным, большинство комбинированных методов лечения дают преимущества в уменьшении боли и других симптомов, типичных для ОА коленного сустава. Таким образом, в этой работе мы представили новые, ориентированные на пациента перспективы лечения

ОА коленного сустава, основанные на концепции, согласно которой мультидисциплинарный, многокомпонентный, мультидисциплинарный подход применяется не только к нефармакологическим методам лечения, но и к комбинации лекарственных препаратов. Доступные фармакологические варианты будут лучше соответствовать потребностям и ожиданиям пациентов с ОА коленного сустава с различным течением заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространенных ревматологических заболеваний, характеризующихся болью и скованностью, которые могут привести к инвалидности, снижению социальной активности и снижению качества жизни [1]. Колено является наиболее часто поражаемым суставом, а симптоматический ОА коленного сустава широко распространен среди пожилых людей, им страдают более 250 миллионов человек по всему миру [2]. ОА коленного сустава — прогрессирующее заболевание различной степени тяжести, требующее длительного лечения с использованием различных вариантов комбинированной терапии [3]. Основными целями лечения ОА коленного сустава являются уменьшение симптомов и замедление прогрессирования заболевания, что может снизить влияние этой патологии на функциональные возможности пациента, а также качество его жизни [3]. В официальных

Рекомендациях отражено сочетание фармакологического и нефармакологического подхода для купирования симптомов ОА коленного сустава [4, 5, 6, 7]. В частности, Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) настоятельно рекомендует использовать нефармакологические подходы, такие как здоровое питание, снижение веса, физические упражнения и образовательные программы для пациентов с использованием специализированной литературы, посвященной этой проблеме. [3]. Однако некоторые вопросы остаются нерешенными. Во-первых, методы лечения обострений ОА коленного сустава различаются в имеющихся Рекомендациях [8]. Во-вторых, ожидания пациентов часто не принимаются во внимание, несмотря на растущее количество исследований, подчеркивающих важность пациент-ориентированного подхода в клинической практике [9, 10, 11]. Наконец, мультимодальный подход (т. е. комбинация двух или более вмешательств), несмотря на то, что он распространен в повседневной клинической практике, не рассматривается должным образом в официальных Рекомендациях по лечению ОА коленного сустава [4, 5, 6, 7].

Алгоритм ESCEO для лечения ОА коленного сустава изначально был разработан как поэтапный подход, который врач, назначающий препарат, мог бы рассматривать как руководство по лечению пациентов с легкой и умеренной болью в колене [3]. Показания, присутствующие в алгоритме, получили широкое одобрение (например, в Юго-Восточной Азии [12], Китае [13], России [14] и Центральной Европе [15]). Тем не менее, опрошенные пациенты в разных странах высказали мнение, что общепринятая практика сосредоточена на использовании отдельных препаратов, которых недостаточно. Это особенно актуально для пациентов с умеренной и сильной болью, начавших прием симптоматических препаратов медленного действия для лечения ОА (SYSADOA) в качестве базовой терапии первой линии, но которым требуется быстрое обезболивание, а также пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства, препараты (НПВП) для обезболивания, но желающие получить терапию, которая может привести к долгосрочным структурным изменениям. Ни в одном из приведенных выше примеров один подход не является достаточным или целесообразным.

По этой причине ESCEO решило проанализировать литературу, посвященную мультимодальному и многокомпонентному подходу к лечению ОА коленного сустава, используя консенсус экспертов с участием рабочей группы, включающей пациентов,

клиницистов и исследователей, в которой участники обсуждали роль мультимодального, мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с умеренной и сильной болью при ОА коленного сустава, чтобы лучше соответствовать ожиданиям пациентов. В настоящей работе изложена консенсусная точка зрения, сложившаяся в этой рабочей группе, и описаны ключевые вопросы, которые обсуждались.

Клиницисты и эксперты по пациентам из коллектива авторов исследования подготовили несколько презентаций для всех членов рабочей группы, выполнив поиск в нескольких базах данных (Pubmed, Scopus, Web of Science) с момента создания базы данных до 21 января 2022 г. В презентацию были собраны работы, соответствующие критериям включения/исключения в соответствии с концепцией исследования.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАРАЦЕТАМОЛА И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (НПВП)

ESCEO опубликовало Рекомендации по клиническому ведению ОА коленного сустава, предоставив практический алгоритм лечения, который определяет приоритетность вмешательств на основе не только эффективности данного вмешательства, но и профиля безопасности, а также дает рекомендации по лечению с использованием прогрессивных методов [3]. Важно подчеркнуть, что лечение ОА коленного сустава не является чисто фармакологическим, а эффективные нефармакологические методы лечения должны использоваться как часть целостной стратегии лечения, поскольку такой подход может снизить дозировку и частоту использования обезболивающих препаратов, включая НПВП или опиоиды [3].

В последние годы при лечении ОА коленного сустава парацетамол (ацетаминофен) широко рекомендовался в качестве препарата первой линии для экстренной анальгезии, даже если его обезболивающая эффективность минимальна, и никакого влияния на скованность и физическую функцию он не оказывает, что подтверждено в нескольких систематических исследованиях, обзорах и метаанализах [3, 16, 17]. Однако растет беспокойство по поводу профиля безопасности парацетамола в связи с высокой частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени и почек [18]. Поэтому в алгоритме ESCEO рекомендуется использовать парацетамол в дозах не более 3 г/день и только в качестве кратковременной экстренной анальгезии и при противопоказаниях НПВП [3, 4, 7]. На основании анализа

результатов исследований парацетамол не рекомендуется использовать как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе (в соответствии с Рекомендациями Международного общества исследования остеоартрита) (OARSI) и только в краткосрочной перспективе — по показаниям ESCEO [4, 5, 6, 7].

НПВП включены в первый этап (в формах для местного применения) и второй этап (в пероральной форме) алгоритма ESCEO для пациентов с персистирующими симптомами, несмотря на соответствующую фоновую терапию [3].

Что касается местных НПВП, недавний метаанализ показал, что диклофенак для местного применения эффективен и, как правило, хорошо переносится, и его следует рассматривать в качестве фармакологического лечения первой линии при ОА коленного сустава [17], и другие местные НПВП можно рассматривать аналогичным образом [3, 19]. Эти препараты отражены в Рекомендациях OARSI и в алгоритме ESCEO в качестве приоритетной терапии на фоне длительного применения SYSADOA [4, 5, 6, 7].

Что касается пероральных НПВП, их эффективность аналогична SYSADOA, но они, вероятно, более подходят пациентам с более выраженной болью, или когда SYSADOA неэффективны [3]. Пероральные НПВП могут обеспечить лучшее облегчение симптомов, чем парацетамол, и пациенты обычно предпочитают их [20]. Первым указанием в алгоритме ESCEO является тщательная оценка сердечно-сосудистого, печеночного, почечного и желудочно-кишечного профиля пациента перед началом использования этого класса лекарств [3]. Поэтому в 2019 г. ESCEO настоятельно рекомендовало использовать пероральные НПВП (селективные или неселективные) в качестве терапии второго этапа, но только короткими курсами, или в течение более длительных периодов при хорошей переносимости пациентом [3]. Рекомендации OARSI полностью поддерживают это мнение [4]. Следует помнить, что непрерывное применение НПВП ни в коем случае не должно быть «хроническим». Эта рекомендация подкрепляется соображениями безопасности, отсутствием долгосрочных исследований и недавними данными о том, что большое количество пациентов принимают НПВП ненадлежащим образом (в том числе пациенты с мультиморбидностью) [21]. Наконец, несмотря на отсутствие существенной разницы в эффективности между селективными, частично селективными или неселективными НПВП к циклооксигеназе-2 (ЦОГ-2), самые последние исследования, касающиеся НПВП, предполагают, что целекоксиб может уменьшать боль эффективнее, чем другие препараты при ОА коленного сустава [22] с потенциальным дополнительным преимуществом подавления

воспаления [23, 24]. В целом, эти данные свидетельствуют о том, что пероральные НПВП эффективны, но их профиль безопасности необходимо учитывать индивидуально для каждого пациента.

СИНЕРГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ НПВП И СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА (SYSADOA) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА.

Возможный синергетический эффект комбинации НПВП и SYSADOA представляет клинический интерес при рассмотрении мультимодального подхода к терапии с использованием SYSADOA в качестве поддерживающей фоновой терапии и перорального НПВП для снятия острых симптомов, связанных с ОА коленного сустава и, потенциально, задержки прогрессирования заболевания. Использование SYSADOA подтверждается высокой достоверностью доказательств в алгоритме ESCEO в форме зарегистрированных лекарственных препаратов, в то время как OARSI было более осторожно в этом вопросе, указывая на необходимость анализа большего объема литературы [4, 5, 6, 7].

В недавнем исследовании *in vitro* сообщалось о противовоспалительном и хондропротекторном эффекте комбинации целекоксиба и кристаллического глюкозамина сульфата (ГС) рецептурного уровня в культурах хондроцитов человека при ОА, стимулированных интерлейкином (IL) — 1 β . Клетки обрабатывали целекоксибом и ГС в дозах, которые отражают среднюю концентрацию препаратов в плазме при достижении системного кровообращения [25]. Это исследование продемонстрировало, что оба препарата, особенно при использовании в комбинации, устраняют неблагоприятное воздействие IL-1 β , уменьшая воспаление, апоптоз, окислительный стресс и дегградацию хряща, а также увеличивают синтез матрикса [25]. Авторы подчеркнули синергетический эффект целекоксиба и ГС на метаболизм хондроцитов, воспаление, апоптоз и окислительный стресс посредством модуляции пути ядерного фактора (NF) — κ B, поддерживая совместное использование SYSADOA и НПВП для лечения ОА [25].

Возможное обоснование использования этих препаратов связано с тем, что основным механизмом действия ГС при ОА коленного сустава является ингибирование пути IL-1 на уровне NF- κ B с последующим угнетением молекул, усиливающих воспаление и дегградацию хряща [26]. Действительно, сообщалось, что ГС оказывает анаболическое действие, способствуя пролиферации хондроцитов и стимулируя внеклеточный синтез матрикса [26, 27]. Среди

всех эффектов ГС основными механизмами действия являются противовоспалительный и антикатаболический.

Целекоксиб, помимо хорошо известного противовоспалительного действия (в основном за счет угнетающего влияния на IL-1 [28]), по-видимому, оказывает прямое влияние на метаболизм хряща [29]. Сообщалось, что целекоксиб может предотвратить негативное воздействие простагландинов и оксида азота на разрушение хряща, ингибируя как ЦОГ-2, так и NF-κB/JNK [29]. В целом, эти данные позволяют предположить, что ГС и целекоксиб могут оказывать не только симптоматическое действие, но также восстанавливать структуры хряща при ОА.

В целом, клинические данные подтверждают вышеуказанные результаты *in vitro*. В исследовании случай-контроль 60 женщин принимали комбинацию целекоксиба (200 мг/день) и ГС (всего 1500 мг/день) по сравнению с одним целекоксибом (200 мг/день). Было показано, что одновременное применение ГС и целекоксиба было более эффективно, чем монотерапия целекоксибом, в уменьшении боли и утренней скованности у женщин, страдающих ранним ОА коленного сустава [30]. В другом исследовании «случай-контроль» оценивались терапевтические эффекты комбинации мелоксикама и ГС у пациентов с ОА коленного сустава, и был сделан вывод, что комбинация мелоксикама и ГС более эффективна, чем мелоксикам в отдельности, в снижении некоторых сывороточных маркеров воспаления, а также клинических симптомов ОА коленного сустава [31]. В обсервационном исследовании эффективность комбинации ГС и традиционных НПВП (ибупрофена или пироксикама) по сравнению с монотерапией ГС при легком и умеренном ОА оценивалась в группе из 100 пациентов [32]. Было показано, что комбинация ГС и НПВП продемонстрировала выраженное улучшение показателей боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), снижение скованности и улучшение физической функции [32].

Два рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) были разработаны для оценки репаративного эффекта комбинированной терапии ГС и НПВП у пациентов с ОА коленного сустава. В исследовании Gang D. и соавт. 120 пациентов с ОА коленного сустава были рандомизированы на две группы: одна группа получала комбинацию ГС (в общей сложности 1500 мг/день) и целекоксиба (200 мг/день), тогда как контрольная группа получала только целекоксиб (200 мг/день) [33]. Было показано, что комбинация ГС и целекоксиба значительно снизила уровни параметров воспалительного и окислительного стресса и заметно снизила показатели боли. Это подтверждает их возможную синергетическую роль

в ингибировании прогрессирования ОА и улучшении функции суставов [33]. В РКИ, проведенном Sun Y. и соавт., сравнивали использование ГС и эторикоксиба с использованием только эторикоксиба. Авторы обнаружили, что комбинация улучшила клинические параметры, уменьшила боль и подавила маркеры воспаления по сравнению с группой, принимавшей один препарат [34]. Более того, комбинация привела к снижению экспрессии маркеров, участвующих в деградации хрящевого матрикса [34]. Частота побочных эффектов в этих двух РКИ была одинаковой в обеих группах.

Таким образом, клинические исследования в целом показали, что сочетание SYSADOA (особенно ГС) и НПВП (особенно целекоксиба), обеспечивает синергический эффект и может быть основным вариантом терапии для пациентов с умеренной и сильной болью или во время обострений ОА. Более того, у пациентов с высоким желудочно-кишечным риском и умеренной или сильной болью в колене, целекоксиб в сочетании с ГС является проверенной комбинацией (но следует рассмотреть возможность использования ингибитора протонной помпы) [35, 36, 37, 38]. Аналогично, можно рассмотреть возможность использования местных НПВП у людей с высоким риском побочных эффектов, если ГС неэффективен [5]. Однако необходимы дальнейшие РКИ с низким риском систематической ошибки, чтобы подтвердить, что комбинация SYSADOA и НПВП оказывает благотворное влияние на пациентов с ОА.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ НПВП И СЛАБЫХ ОПИОИДОВ

Эксперты OARSI настоятельно не рекомендуют использовать любые опиоиды при лечении ОА коленного сустава, в то время как ESCEO указывает на использование только слабых опиоидов [4, 5, 6, 7].

Другой распространенной комбинированной терапией при лечении симптомов ОА коленного сустава являются слабые опиоиды (например, кодеин) и НПВП. В то время как НПВП снижают выработку простагландинов за счет ингибирования ферментов ЦОГ и их противовоспалительный эффект носит преимущественно периферический характер [39], слабые опиоиды проявляют свое терапевтическое действие через рецепторы присутствующие в дорсальном роге спинного и головного мозга, однако их побочные эффекты обусловлены активацией рецепторов желудочно-кишечного тракта (что приводит к запорам) [40]. Комбинация пероральных НПВП и слабых опиоидов может оказаться эффективной, как показано в систематических обзорах и метаанализах. При боли, вызванной раком, Кокрейновский обзор сообщил, что несколько исследований проде-

монстрировали превосходство комбинированной терапии, включая слабые опиоиды с пероральными НПВП, в уменьшении боли по сравнению с монотерапией опиоидами, без значительного увеличения частоты побочных эффектов [41]. Более того, есть доказательства, что комбинация слабых опиоидов и пероральных НПВП может снизить употребление опиоидов у больных раком [41]. Аналогичные результаты были получены при комбинировании пероральных НПВП и слабых опиоидов в контексте послеоперационной боли со значительным снижением потребления морфина (от 30 до 50 %) и сопутствующим уменьшением некоторых распространенных побочных эффектов, таких как тошнота и рвота, а также эффектом седации [42]. Наш обзор литературы выявил только одно исследование с коротким периодом наблюдения, касающееся комбинации слабых опиоидов и пероральных НПВП в контексте ОА, в котором одновременное применение ибупрофена и кодеина превосходило монотерапию ибупрофена в уменьшении боли [43]. Таким образом, необходимы дальнейшие качественные исследования у пациентов с ОА коленного сустава.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ ВНУТРИСУСТАВНОГО ЛЕЧЕНИЯ, SYSADOA И ПЕРОРАЛЬНЫХ НПВП

Внутрисуставные методы лечения обычно применяются у пациентов с ОА коленного сустава, особенно при поздних формах заболевания и поддерживаются рекомендациями ESCEO и OARSI высокой степени достоверности [3, 4, 5, 6, 7]. В этом отношении комбинация внутрисуставных инъекций и пероральных НПВП представляет собой интересный вариант, особенно при наличии повышенного уровня боли, синовита или выпотов, а также для облегчения ранней реабилитации [44]. Рациональное использование пероральных НПВП и внутрисуставных инъекций может быть оправдано тем, что с фармакокинетической точки зрения НПВП имеют быстрое начало действия (2–3 ч), плато продолжительностью 7–10 дней и остаточный анальгетический эффект в течение 30 дней [45]. Эффект наиболее распространенных внутрисуставных препаратов (таких как гиалуроновая кислота [ГК] [46] и глюкокортикоиды [47]) начинается через несколько дней и обычно длится до нескольких месяцев.

Комбинация внутрисуставных инъекций и SYSADOA подтверждается все большим количеством данных. В частности, недавние исследования предлагают такой подход при полиартикулярном ОА, в случае низкой степени ОА в других суставах и для поддержания анальгетического эффекта [48]. Кроме того, эта комбинация может увеличивать ин-

тервалы между инъекциями и откладывать замену суставов [49].

На сегодняшний день нет единого мнения относительно ценности использования ГК с низкой, средней или высокой молекулярной массой для лечения ОА [48]. В одном исследовании, сравнивающем изменения показателей боли по подшкале боли WOMAC для ГК средней молекулярной массы и ГК с низкой молекулярной массой, было сделано заключение, что ГК средней молекулярной массы обеспечивает более выраженный эффект при лечении ОА коленного сустава [50]. Будет ли этот вывод воспроизведен в дальнейших исследованиях, покажут дальнейшие работы в этом направлении. Недавнее исследование показало, что однократная внутрисуставная инъекция нового состава ГК с высокой и низкой молекулярной массой обеспечивает быстрое, устойчивое уменьшение боли и улучшение функции сустава на фоне благоприятного профиля безопасности [51]. Это может быть перспективно для будущих терапевтических разработок с целью уменьшения количества инъекций и достижения начала действия, подобного тому, которое наблюдается при внутрисуставных инъекциях кортикостероидов. Действительно, использование внутрисуставной ГК может иметь преимущество в снижении количества инъекций кортикостероидов и побочных эффектов, связанных с их применением [51].

С клинической точки зрения, введение ГК в сочетании с пероральными НПВП потенциально может стать очень интересным подходом, который сможет обеспечить быстрое облегчение симптомов благодаря НПВП в сочетании с долгосрочным симптоматическим улучшением, которое обеспечивается внутрисуставным введением ГК [48].

НЕОБХОДИМОСТЬ ТИТРОВАНИЯ И АДАПТАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ КО ВСЕМ КЛИНИЧЕСКИМ СИТУАЦИЯМ

Использование мультимодального подхода к лечению ОА коленного сустава ставит важный вопрос о том, как титровать и адаптировать клиническую стратегию к различным ситуациям. На практике это означает, что предпочтения пациентов всесторонне изучаются и учитываются, чтобы обеспечить максимальную приверженность терапии. Этот целостный подход должен основываться на предпосылке, что «один размер не подходит всем». Все пациенты разные и поэтому требуют индивидуального лечения ОА коленного сустава [11]. В этом отношении знания пациента о своем заболевании, опыт повседневной жизни и личных обстоятельств должны определять стратегию ведения [11]. Например, данные группы исследования пациентов с ОА четко показа-

ли, что траектория боли значительно различается (на протяжении 6 лет наблюдения) [52], подчеркивая, что необходим индивидуальный подход к каждому пациенту.

Ключевые характеристики многопрофильной помощи, ориентированной на пациента, в клинической практике основаны на нескольких аспектах. Во-первых, предпочтения и опыт пациентов должны быть включены в ежедневное клиническое лечение ОА коленного сустава [53]. Во-вторых, совместное принятие решений является еще одним важным аспектом ведения пациентов с ОА коленного сустава. В долгосрочной перспективе в разработке индивидуальных алгоритмов лечения необходимо активное участие пациентов [54]. Самоконтроль ОА коленного сустава является еще одним важным аспектом, поскольку он побуждает пациентов брать ответственность за свое состояние и дает им возможность быть координаторами своего лечения. Это должно быть отражено в исследованиях, в которых пациенты на коллективном уровне участвуют в выборе стратегии, разработке руководств и внедрении инноваций в области здравоохранения [55]. ОА коленного сустава часто требует мультидисциплинарной помощи, особенно при немедикаментозном лечении, которое часто связано с низким комплаенсом пациентов [3]. В этом контексте обучение пациентов является решающим аспектом. Предыдущие исследования показывают, что обучение пациентов с ОА коленного сустава является важным нефармакологическим подходом [3], и настоятельно рекомендуется публичное изложение Рекомендаций по лечению пациентов. Наконец, координация оказания помощи имеет первостепенное значение. Неоптимальная организация медицинской помощи является одним из основных препятствий на пути эффективного осуществления нефармакологических вмешательств. Чтобы решить эту проблему, рекомендуется совместное создание плана лечения, основанного на ценностях и показателях здоровья, которые важны для пациентов..

Все эти аспекты подчеркивают тот факт, что вместо подхода «один размер подходит всем» пациенты предпочитают индивидуальный подход, и участие пациентов в процессе разработки индивидуально-го алгоритма лечения имеет решающее значение. В частности, пациентам с ОА коленного сустава с умеренной и сильной болезненностью врачи должны назначать комбинацию фармакологических и нефармакологических вмешательств, принимая во внимание некоторые важные факторы, такие как коморбидность, полипрагмазия и противопоказания у пациентов, часто неохотно принимающих дополнительные лекарства..

ВЫВОДЫ

Алгоритм ESCEO для лечения ОА коленного сустава, опубликованный в 2014 г. и пересмотренный в 2016 и 2019 гг., остается актуальным инструментом для ведения пациентов с легкими и умеренными симптомами ОА коленного сустава. Однако очевидно, что подход «один размер подходит всем» к лечению ОА не отвечает потребностям и ожиданиям пациентов с ОА. Некоторые ситуации, включая острые фазы обострения боли, симптомы от умеренной до тяжелой степени, предполагают необходимость быстрого облегчения симптомов одновременно с началом длительного фонового лечения. Эти вопросы позволят решить мультимодальный индивидуальный подход к каждому пациенту, включающий фармакологические и нефармакологические подходы.

Комбинация глюкозамина сульфата и целекоксиба может быть полезной как для облегчения симптомов, так и для модификации структуры хряща. Это подтверждается доклиническими исследованиями на хондроцитах человека, страдающего остеоартритом, которые показывают, что такая комбинация может снижать экспрессию медиаторов воспаления и деградации хряща. Эти доклинические данные были дополнительно подтверждены клиническими экспериментами, показывающими синергетический эффект SYSADOA и НПВП на боль при ОА.

Комбинация НПВП и (слабых) опиоидов может привести к снижению потребления опиоидов при онкологической боли, значительно снижая риск побочных эффектов, включая тошноту, рвоту и седативный эффект.

Комбинация пероральных НПВП и инъекций гиалуроновой кислоты может обеспечить сопутствующее краткосрочное и долгосрочное облегчение симптомов, хотя необходимы дальнейшие исследования. Комбинация ГК с низкой и высокой молекулярной массой является еще одним многокомпонентным подходом, который может обеспечить быстрое облегчение симптомов и устойчивый симптоматический эффект, что приведет к потенциальному снижению количества инъекций, необходимых для достижения клинически значимых результатов. Комбинации SYSADOA и ГК также являются потенциально эффективным подходом, требующим дальнейшего изучения.

Перспективы лечения ОА коленного сустава, основанные на концепции междисциплинарного индивидуального подхода, включая фармакологические и нефармакологические методы, будут лучше удовлетворять потребности и ожидания пациентов с ОА, имеющих широкий спектр фенотипов и траекторий заболевания.

От редакции

Целексиб (целекоксиб) — новый лекарственный препарат из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2, выпускаемый компанией BAUSCH-Health в капсулированной лекарственной форме для приема внутрь в дозе 200 мг. Целексиб рекомендован к применению при болевом синдроме различной этиологии и в качестве симптоматического лечения остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита. Целексиб принимается 1 раз в день независимо от приема пищи короткими курсами в дозе 200 мг.

Комплексный противовоспалительный эффект Целексиба (целекоксиба) реализуется на системном уровне и локально, в очаге воспаления [1]. На фоне терапии уменьшается миграция макрофагов и адгезия лейкоцитов в синовиальной оболочке [2], снижаются концентрации маркеров воспаления в хряще, хондроцитах и плазме крови (ЦОГ-2, ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО-α, ММР-3 и др.) [3]. При заболеваниях суставов Целексиб оказывает лечебное воздействие на матрикс хряща, стимулируя синтез и замедляя деградацию структурных компонентов матрикса — протеогликана и агрекана, а также подавляет активность остеокластов, замедляя резорбцию и деградацию костной ткани, защищая кость от негативного воздействия разрушающих факторов воспаления [3, 4].

Благоприятный профиль переносимости Целексиба (целекоксиба) был подтвержден результатами всероссийского проекта ПРИНЦИП, которое показало, что препарат обладает преимуществами по сравнению с другими представителями группы НПВП в плане кардиоваскулярной и желудочно-кишечной безопасности при сопоставимой терапевтической эффективности [5]. Приведенные данные позволяют рекомендовать Целексиб к более широкому применению в российской клинической практике среди пациентов ревматологического профиля.

Целексиб: показания к применению¹



◆ Болевой синдром

(боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли)

◆ Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита

◆ Лечение первичной дисменореи



1. Инструкция по применению лекарственного препарата Целексиб для медицинского применения.

1 МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

RUS-NEU-CLX-NON-09-2022-3263

BAUSCH-Health

Литература

- Theodoridou A., et al. In vivo study of pro-inflammatory cytokine changes in serum and synovial fluid during treatment with celecoxib and etoricoxib and correlation with VAS pain change and synovial membrane penetration index in patients with inflammatory arthritis. *Mediterr J Rheumatol.* 2017;28(1):33-40.
- Нарыжный А.Е. Возможные структурно-модифицирующие и хондропротекторные свойства целекоксиба в лечении остеоартрита. *Центральный научный вестник.* 2017;2(5):12-14.
- Efstathiou M., Settas L. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on matrix metalloproteinases levels in patients with osteoarthritis. *Mediterr J Rheumatol.* 2017;28(3):133-141.
- Чичасова Н.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении остеоартрита: проблема выбора с учетом безопасности и влияния на хрящ. *Consilium Medicum.* 2017;19(9):122-128.
- Каратеев А.Е. и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта ПРИНЦИП. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):485-492.



Литература

- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2197–223.
- Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EclinicalMedicine*. 2020;29: 100587.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–50.
- Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot E, Arden N, Bennell K, Bierma-Zeinstra S, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil*. 2019;27(11):1578–89.
- Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, Bruyère O, Cooper C, Haugen IK, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):59–66.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*. 1995;38(11):1541–6.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, 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 Rheumatol*. 2020;72(2):220–33.
- Parry EL, Thomas MJ, Peat G. Defining acute fares in knee osteoarthritis: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(7): e019804.
- Hilgsmann M, Pinto D, Dennison E, Al-Daghri N, Beaudart C, Branco J, et al. Patients' preferences for osteoarthritis treatment: the value of stated-preference studies. *Springer*. 2019. p. 1–3.
- de Wit M, Cooper C, Reginster J-Y. Practical guidance for patient-centred health research. *The Lancet*. 2019;393(10176):1095–6.
- de Wit M, Cooper C, Tugwell P, Bere N, Kirwan J, Conaghan PG, et al. Practical guidance for engaging patients in health research, treatment guidelines and regulatory processes: results of an expert group meeting organized by the World Health Organization (WHO) and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(7):905–15.
- Yeap SS, Tanaveale A, Perez EC, Tan MP, Reyes BHM, Lee JK, et al. 2019 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis: the Southeast Asian viewpoint. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(5):1149–56.
- Zhang Z, Huang C, Cao Y, Mu R, Zhang MC, Xing D, et al. 2021 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis—the Chinese viewpoint. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(8):2141–7.
- Denisov L, Tsvetkova E, Golubev G. Algorithm lecheniya osteoartrita kolennogo sustava Evropeiskogo obshchestva po klinicheskim i ekonomicheskim aspektam osteoporoza i osteoartrita (ESCEO) primenim v rossijskoi klinicheskoi praktike: sovmetnoe zaklyuchenie vedushchikh rossijskikh spetsialistov i ekspertov ESCEO po osteoartritu [The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to Russian clinical practice: a consensus statement of leading Russian and ESCEO osteoarthritis experts]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya (Rheumatology Science and Practice)*. 2016;54(6):641–53.
- Kucharz EJ, Szántó S, Ivanova Goycheva M, Petronijević M, Šimnovec K, Domžalski M, et al. Endorsement by Central European experts of the revised ESCEO algorithm for the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2019;39(7):1117–23.
- Zeng C, Doherty M, Persson MS, Yang Z, Sarmanova A, Zhang Y, et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartil*. 2021;29(9):1242–51.
- da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:n2321.
- Conaghan PG, Arden N, Avouac B, Migliore A, Rizzoli R. Safety of paracetamol in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging*. 2019;36(1):7–14.
- Wolf DG, Christophersen C, Brown SM, Mulcahey MK. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Phys Sportsmed*. 2021;49(4):381–91.
- Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(8):931–9.
- Patel J, Ladani A, Sambamoorthi N, LeMasters T, Dwibedi N, Sambamoorthi U. A machine learning approach to identify predictors of potentially inappropriate non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) use in older adults with osteoarthritis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(1):155.
- Álvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J, Sánchez-Pernaute O, Calvo E, Hernández M, et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):998–1005.
- Huang H, Luo M, Liang H, Pan J, Yang W, Zeng L, et al. Meta-analysis comparing celecoxib with diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *Pain Med*. 2021;22(2):352–62.
- Álvarez-Soria M, Herrero-Beaumont G, Moreno-Rubio J, Calvo E, Santillana J, Egido J, et al. Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(12):1484–93.
- Chelieschi S, Tenti S, Giannotti S, Veronese N, Reginster J-Y, Fioravanti A. A combination of celecoxib and glucosamine sulfate has anti-inflammatory and chondroprotective effects: results from an in vitro study on human osteoarthritis chondrocytes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8980.
- Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(3):167–80.
- Noyszewski EA, Wroblewski K, Dodge GR, Kudchodkar S, Beers J, Sarma A, et al. Preferential incorporation of glucosamine into the galactosamine moieties of chondroitin sulfates in articular cartilage explants. *Arthritis Rheum*. 2001;44(5):1089–95.
- Croford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, Van De Putte L. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):4–13.
- Zweers MC, de Boer TN, van Roon J, Bijlsma JW, Lafefere FP, Mastbergen SC. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):1–11.
- Amuzadeh F, Kazemian G, Rasi AM, Khazanchin A, Khazanchin A, Kazemi P. Comparison of combination of glucosamine sulfate and celecoxib versus celecoxib alone for the pain, morning stiffness, function relief of females with osteoarthritis grade 1&2 of the knee (a comparative study). *Indian J Fundam Appl Life Sci*. 2015;5:129–36.
- Zhijun L, Rongchun C, Feixiang L, Yaohong W, Ning L, Shufang Z, et al. Therapeutic effects of combined meloxicam and glucosamine sulfate treatment on patients with osteoarthritis, and its effect on serum CTX-I, CTX-II, COMP and MMP-3. *Trop J Pharm Res*. 2019;18(7):1553–7.
- Selvan T, Rajiah K, Nainar M, Mathew EM. A clinical study on glucosamine sulfate versus combination of glucosamine sulfate and NSAIDs in mild to moderate knee osteoarthritis. *Scientific World J*. 2012;2012: 902676.
- Gang D, Xiaguang C, Kanghua Y, Aiping W, Guangxuan Z. Combined effect of celecoxib and glucosamine sulfate on inflammatory factors and oxidative stress indicators in patients with knee osteoarthritis. *Trop J Pharm Res*. 2019;18(2):397–402.
- Sun Y, Wang C, Gong C. Repairing effects of glucosamine sulfate in combination with etoricoxib on articular cartilages of patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):1–9.
- Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *The Lancet*. 2010;376(9736):173–9.
- Chan FK, Ching JY, Tse YK, Lam K, Wong GL, Ng SC, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiometabolic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *The Lancet*. 2017;389(10087):2375–82.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. 2002;347(26):2104–10.
- Cryer B, Li C, Simon LS, Singh G, Stillman MJ, Berger MF. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):392.
- Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone*. 2001;3(5):50–9.
- Amaechi O, Huffman MM, Featherstone K. Pharmacological therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2021;104(1):63–72.
- McNicol ED, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2005;1:CD005180.
- Marret E, Kurdi O, Zuferey P, Bonnet F, Warltier DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Anesthesiol*. 2005;102(6):1249–60.
- Quiding H, Grimstad J, Rusten K, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H. Ibuprofen plus codeine, ibuprofen, and placebo in a single and multidose cross-over comparison for coxarthrosis pain. *Pain*. 1992;50(3):303–7.
- Mobasheri A, Saarakkala S, Fimilä M, Karsdal MA, Bay-Jensen A-C, van Spil WE. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. *F1000Research*. 2019;8:2091.
- Oertel B, Lötsch J. NSAIDs, pharmacokinetics. In: Schmidt RF, Willis WD, editors. *Encyclopedia of pain*. Berlin: Springer, Berlin Heidelberg; 2007. p. 1479–87.
- Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Frontiers in veterinary science*. 2019;6:192.
- Derendorf H, Möllmann H, Grüner A, Haack D, Gyselby G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;39(3):313–7.
- Cooper C, Rannou F, Richette P, Bruyère O, Al-Daghri N, Altman RD, et al. Use of intraarticular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis in clinical practice. *Arthritis Care Res*. 2017;69(9):1287–96.
- Saengnipanthkul S, Waikukul S, Rojanasthien S, Totemchokhyakarn K, Srinkapaibulaya A, Cheh Chin T, et al. Differentiation of patented crystalline glucosamine sulfate from other glucosamine preparations will optimize osteoarthritis treatment. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):376–85.
- Maheu E, Rannou F, Reginster J-Y. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S28–33.
- Migliore A, Blicharski T, Plebanski R, Zegota Z, Gyula G, Rannou F, et al. Knee Osteoarthritis pain management with an innovative high and low molecular weight hyaluronic acid formulation (HA-HL): a randomized clinical trial. *Rheumatol Ther*. 2021;8(4):1617–36.
- Nicholls E, Thomas E, Van der Windt D, Croft P, Peat G. Pain trajectory groups in persons with, or at high risk of, knee osteoarthritis: findings from the Knee Clinical assessment Study and the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartil*. 2014;22(12):2041–50.
- de Wit M. The patient perspective. In: Hochberg G, Silman S, Weinblatt W, editors. *Rheumatology*. Elsevier; 2017. p. 409–12.
- Schoemaker CG, van der Heijden GJ. Does GRADE gently close the door on sharing decisions with patients? *J Clin Epidemiol*. 2018;102:146–7.
- Armstrong MJ, Mullins CD, Gronseth GS, Gagliardi AR. Impact of patient involvement on clinical practice guideline development: a parallel group study. *Implement Sci*. 2018;13(1):1–13.

ЦЕЛЕКСИБ – РАЗУМНЫЙ ВЫБОР ПРИ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИИ

БОЛЬ



ВОСПАЛЕНИЕ



- ◆ Целекоксиб – селективный ингибитор ЦОГ-2, не ингибирующий ЦОГ-1 в терапевтических дозах¹
- ◆ пиковая концентрация в крови достигается уже через 2-3 часа после перорального приема



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦЕЛЕКСИБ

Регистрационный номер: ЛП-006029 от 13.01.2020 г. **Торговое наименование:** Целексиб. **Международное непатентованное наименование:** целекоксиб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** 1 капсула 100 мг содержит: действующее вещество: целекоксиб – 100 мг; 1 капсула 200 мг содержит: действующее вещество: целекоксиб – 200 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). **Показания к применению:** симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита; болевой синдром (боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли); лечение первичной дисменореи. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к целекоксибу или вспомогательным веществам препарата; повышенная чувствительность к другим производным сульфонамидов; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие ингибиторы ЦОГ-2 (в том числе в анамнезе); период после проведения операции аортокоронарного шунтирования; эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA); клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии; неконтролируемая артериальная гипертензия; геморрагический инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; беременность и период грудного вскармливания; тяжелая печеночная недостаточность (нет опыта применения); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия (нет опыта применения); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет (нет опыта применения). **Способ применения и дозы:** внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи. Поскольку риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может возрастать с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Целексиб, его следует применять минимально возможным коротким курсом в минимально эффективной дозе препарата. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме – 400 мг. **Симптоматическое лечение остеоартроза:** рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. **Симптоматическое лечение ревматоидного артрита:** рекомендованная доза составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки. **Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита:** рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. У некоторых пациентов отмечена эффективность применения 400 мг в сутки. **Лечение болевого синдрома:** рекомендованная начальная доза составляет 400 мг с последующим при необходимости приемом дополнительной дозы в 200 мг в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки по необходимости. **Лечение первичной дисменореи:** рекомендованная начальная доза составляет 400 мг с последующим при необходимости приемом дополнительной дозы в 200 мг в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки по необходимости. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Владелец регистрационного удостоверения:** ООО «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия. **Производитель готовой лекарственной формы, фасовщик, упаковщик, выпускающий контроль качества:** Атлантик Фарма - Продьюкос Фармасьютикас А.О, Португалия. Руа да Тапада Гранде, 2, Абрунгейр, 2710-089 Синтра.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Целексиб.

ООО «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.
Тел./факс: +7 (495) 510-28-79.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

BAUSCH Health

RUS-NEU-CLX-NON-07-2022-3252



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ВМЕСТЕ УВИДИМ ЦЕЛОЕ

[INTERMEDA.RU](https://intermeda.ru)



ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ



ЭКОЛОГИЯ МОЗГА

ЭТОРЕЛЕКС®

ЭТОРИКОКСИБ

ГИБКОЕ УСТРАНЕНИЕ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ



заболевание	Остеoarтроз	Дозировка	30 МГ	60 МГ	Длительность	6–12 недель
	Ревматоидный артрит		60 МГ	90 МГ		12 недель
	Анкилозирующий спондилит		60 МГ	90 МГ		12 недель
	Острая боль в стоматологии		90 МГ			не более 3 дней
	Хроническая боль в нижней части спины ²		60 МГ			не более 12 недель
	Подагрический артрит		120 МГ			не более 8 дней

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭТОРЕЛЕКС®

Торговое наименование: Эторелекс® **РУ:** ЛП-№ (001277-(РГ-РУ) **МНН:** эторикоксиб.

Фармакотерапевтическая группа: Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). **Код АТХ:** M01AH05.

Лекарственная форма и дозировки: таблетки, покрытые пленочной оболочкой; эторикоксиб 30мг, 60мг, 90 мг, 120 мг.

Фармакологические свойства: Эторикоксиб является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в терапевтических концентрациях блокирует синтез простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Препарат не ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП; беременность, период грудного вскармливания, тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); детский возраст до 16 лет; воспалительные заболевания кишечника; хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA); неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт.ст.; подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; подтвержденная гиперкалиемия; прогрессирующие заболевания почек. **Способ применения и дозы:** Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Препарат Эторелекс® следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом, 1 раз в день. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИЙ И ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.



® Адрес завода:

АО «Фармасинтез»
664040, Россия,
г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184.
Тел.: +7 (3952) 55-03-55,
info@pharmasintez.com

- ОХЛП Эторелекс®; <https://portal.eaeunion.org/>, ЛП-№ (001277-(РГ-РУ)
- Листок-вкладыш препарата Эторелекс®, <https://grls.rosminzdrav.ru/>
- Каратеев А.Е. Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике. Неврология, нейропсихология, психосоматика. 2009;1:67-73.
- Разрешительное письмо на использование логотипа Платиновая Унция XXII

РЕКЛАМА