

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№2/23

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

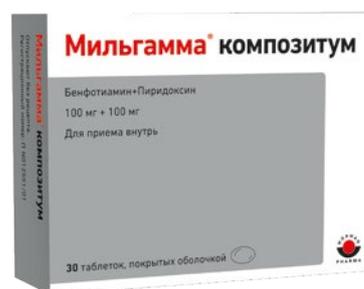
ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU



Мильгамма®

Мильгамма® — оригинальный ко-анальгетик для усиления комплексной терапии боли в спине



- Значимо снижает боль с первого дня²
- Снижает курсовую потребность в НПВП в 2 раза³
- В 2 раза больше пациентов полностью избавились от боли², чем при монотерапии НПВП
- Лидокаин делает инъекцию в 2 раза более комфортной⁴



- Увеличивает эффективность терапии до 97%⁵
- Для восстановления нужно время: курс от 4 недель⁶

РЕКОМЕНДОВАННАЯ СХЕМА ТЕРАПИИ



1. № 1 у неврологов среди витаминов группы В в инъекциях. Данные Prindex Comcon, 1 квартал 2021. 2. В рамках комбинированной терапии. Данилов А. Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? РМЖ. 2008; спецвыпуск Болевой синдром:35. 3. Calderon-Ospina C., Nava-Mesa M., Arbelaez Ariza C. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. Pain Med. 2020 Apr; 21(4):766-781. 4. Hayward C.J. et al. Investigation of Bioequivalence and Tolerability of Intramuscular Ceftriaxone injections by Using 1% Lidocaine, Buffered Lidocaine, and Sterile Water Diluents. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Feb;40(2):485-487. 5. Суммарное количество пациентов с «хорошим» и «умеренным» эффектом после 4-х недель нейротропной терапии Мильгамма композитум. РМЖ; 2016; 26: 1650-1656. 6. Более 90% неврологов назначают препарат курсом от 4 недель. Баринов А. Н., Махинов К. А., Комарова О. А. Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения МИНЕРВА (Мильгамма при заболеваниях НЕРВной системы и Альгических синдромах) РМЖ; 2016; 26: 1650-1656. Мильгамма® РУ П N012551/02. Мильгамма® композитум РУ П N012551/01

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Дистрибьютор в РФ и организация, принимающая претензии потребителей:
 ООО «Верваг Фарма», 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3 корп. 4. Тел.: +7 (495) 382-85-56
 www.woerwagpharma.ru



MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 2/23

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции

Синдром фибромиалгии: эпидемиология, диагноз и лечение. 3

Burhan Fatih Kocygit, Ahmet Akyol

Обзор

**Механизмы действия витаминов В₁ (тиамина), В₆ (пиридоксина)
и В₁₂ (кобаламина) при боли: описательный обзор 11**

Ana Maria Paez-Hurtado, Carlos-Alberto Calderon-Ospina, Mauricio Orlando Nava-Mesa

Топические формы НПВП с позиции доказательной медицины. 28

Данилов Ан. Б., Шугурова И. М.

Мнение эксперта

**Эффективность витаминных комплексов с уридинмонофосфатом
в терапии наиболее распространенных типов нейропатий 36**

Данилов Ан. Б., Шугурова И. М.

Конференции и конгрессы

Боль в спине. Клинический практикум. 47

Данилов Ан. Б., Супонева Н. А., Живолупов С. А.

*По материалам Симпозиума «Боль в спине: клинический практикум»
в рамках XIX Междисциплинарной конференции с международным участием,
посвященной памяти академика Александра Моисеевича Вейна (8–10 февраля 2023 г., Москва)*

Клинические рекомендации

**Обследование, диагностика и лечение диабетической сенсорно-моторной
полинейропатии в клинической практике: согласованные рекомендации
международных экспертов 55**

*Dan Ziegler, Solomon Tesfaye, Vincenza Spallone, Irina Gurieva, Juma Al Kaabi, Boris Mankovsky,
Emil Martinka, Gabriela Radulian, Khue Thy Nguyen, Alin O Stirban, Tsvetalina Tankova, Tamas Varkonyi,
Roy Freeman, Peter Kempler, Andrew JM Boulton*

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>



ИЗДАТЕЛЬСТВО

Синдром фибромиалгии: эпидемиология, диагноз и лечение

Реферативный перевод

Источник: Reumatologia 2022; 60, 6: 413–421. DOI: <https://doi.org/10.5114/reum.2022.123671>

Burhan Fatih Kocyigit¹, Ahmet Akyol²

¹ Медицинский факультет, кафедра физиотерапии и реабилитации, Университет Кахраманмараша Сютчу Имама, Турция

² Научно-практический центр физиотерапии и реабилитации, Университет Хасана Калёнку, Газиантеп, Турция

ВВЕДЕНИЕ

Синдром фибромиалгии (СФМ) — это сложное, многофакторное, хроническое заболевание, характеризующееся генерализованной болью во всем теле, которая часто сопровождается скованностью, утомлением, нарушением сна, когнитивными нарушениями и психиатрическими симптомами. Все эти сложные симптомы сильно влияют на повседневную жизнь и приводят к изменениям жизненных привычек и привычной повседневной активности у значительной части пациентов [1, 2].

Кроме того, СФМ связан со значительными расходами общественного здравоохранения. Больные синдромом фибромиалгии часто пользуются услугами здравоохранения и используют различные препараты для облегчения симптомов. Это состояние значительно повышает расходы на лечение пациентов СФМ [3].

Хотя этиология и патогенез СФМ полностью не изучены и патофизиологические основы не установлены, предложено множество гипотез относительно функции централизации болевого процесса.

В субпопуляции пациентов с СФМ отмечено ухудшение способности к регуляции боли по нисходящему пути и, по-видимому, снижение серотонинергической / норадренергической активности. В пользу этого мнения говорит клиническая эффективность ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [4].

При СФМ обнаружены высокие концентрации возбуждающих нейромедиаторов, таких как глутамат и вещество Р. Кроме того, показано нарушение регуляции дофамина и изменения активности эндогенных опиоидов мозга [5].

Периферические изменения и повышение частоты стимулов на предшествующих этапах пути могут способствовать центральной сенситизации. Генетические особенности, инфекции, нейроэндокринные изменения и усиленный окислительный стресс — факторы, помимо прочего, влияющие на этиологию и патогенез СФМ и вызывающие появление клинических симптомов [5, 6].

В этом обзоре рассмотрены эпидемиология, диагноз и лечение СФМ (рис. 1).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СФМ

В Европе распространенность СФМ составляет 1,6 % во Франции, 3,2 % в Германии и 2,4 % в Испании [8–13]. По данным метаанализа, общая распространенность СФМ в еврозоне составляет 2,64 % [14].

Распространенность СФМ выше у женщин, частота варьирует, и показано повышение распространенности с возрастом [15]. В двух исследованиях с участием взрослых женщин распространенность составила 3,6 % и 5,6 % [16, 17].

Огромные расходы на здравоохранение людей, регулярно обращающихся за медицинской помощью, отражают типично сниженное качество жизни пациентов с СФМ. Число консультаций, необходимых ежегодно пациентам с СФМ, почти вдвое выше, чем в здоровой популяции.

Кроме того, при общей оценке стоимости лечения видно, что общая стоимость для пациентов с СФМ примерно втрое выше, чем в произвольной выборке [18, 19].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

СФМ таинственный с клинической точки зрения. Его этиология и патогенез полностью не поняты;



Рис. 1. Эпидемиология, диагноз и лечение синдрома фибромиалгии.

клинические симптомы неспецифичны и совпадают с симптомами различных других заболеваний. Это осложняет диагностику для клиницистов. Предпринимались попытки установить диагностические критерии этого заболевания, и за последние 30 лет опубликовано несколько классификаций и диагностических критериев [20].

Американская коллегия ревматологов (ACR) в 1990 г. рекомендовала считать генерализованную боль во всем теле основным критерием классификации и клинической особенностью СФМ [21]. В критериях ACR учитывается генерализованная боль во всем теле (в левой и правой половинах тела, выше и ниже талии и в осевом скелете) и количество болезненных участков (боль при пальпации в ≥ 11 из 18 болезненных точек) и не включены другие связанные с СФМ симптомы.

Несмотря на широкое использование этих критериев, на протяжении многих лет их неоднократно подвергали критике, особенно по причине чрезмерного внимания к генерализованной боли во всем теле при игнорировании других симптомов, таких как усталость, скованность и нарушения сна. Еще одна тема, вызывающая споры — поиск, идентификация и подсчет болезненных точек, так как многим терапевтам недостает необходимого образования и клинического опыта [22].

После публикации предварительных диагностических критериев СФМ в 2010 г. оценку болезненных точек удалили из процесса диагностики СФМ [23].

Критерии ACR 2010 г. значительно усовершенствовали диагностический процесс благодаря устранению неоднозначности из-за субъективности оценки болезненных точек.

В соответствии с критериями ACR 2010 г., СФМ можно описать как хроническую генерализованную боль с соматическими симптомами. Индекс генерализованной боли (Widespread Pain Index; WPI) и оценка по шкале тяжести симптомов (Symptom Severity Scale; SSS) — рекомендуемые диагностические критерии. Эти критерии были пересмотрены в 2011 г. для упрощения диагностической процедуры и ее облегчения в целях эпидемиологических исследований [24].

WPI охватывает 19 участков тела, и пациент должен показать, где он чувствовал боль в предшествующую неделю. Каждая болезненная область получает один балл. Таким образом, максимально возможная оценка = 19.

При вычислении SSS учитывают утомление, нарушения сна, когнитивные симптомы и соматические жалобы. Каждый симптом оценивают от 0 до 3 на основании интенсивности или количества. Пациент с $WPI \geq 7$ и $SSS \geq 5$ или $WPI 3-6$ и $SSS \geq 9$ соответствует диагностическим критериям. ACR пересмотрела диагностические критерии в 2016 г. и опубликовала следующие критерии:

1. Генерализованная боль определяется как боль как минимум в четырех из пяти локализаций.

2. Симптомы присутствуют со сходной интенсивностью не менее 3 месяцев.

3. WPI ≥ 7 и SSS ≥ 5 или WPI 4–6 и SSS ≥ 9 .

4. Диагноз СФМ действителен независимо от предыдущих диагнозов [25].

В диагностических критериях ACR 2016 г. прояснено, что критерии СФМ действительны в присутствии других клинически значимых заболеваний.

Организация ACTION (Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks) и Американское общество по изучению боли создали критерии таксономии боли (AAPT) и учредили международную группу по изучению СФМ, при этом рекомендованы следующие основные диагностические критерии:

1. Боль во многих частях тела.

2. Нарушения сна от умеренной до тяжелой степени или усталость.

3. Клинические симптомы присутствуют не менее 3 месяцев [26].

Несмотря на все эти диагностические критерии, одной из главных проблем является сложность идентификации специфических биомаркеров СФМ. Хотя исследования проводятся, очевидно, что в этой области предстоит еще долгий путь [27].

Была предложена концепция ноципластической боли для описания ряда хронических болезненных нарушений, ранее не входивших в нозологические единицы, включающие ноцицептивную и нейропатическую боль [28].

Ноципластическая боль описывается как боль, вызванная изменением ноцицепции, однако при отсутствии очевидных показателей имеющегося повреждения ткани периферических структур, индуцирующего ноцицепцию, и нарушения или повреждения соматосенсорной системы.

Концепция ноципластической боли предназначена для более четкого описания группы нарушений со сходными особенностями, таких как СФМ, комплексный региональный болевой синдром, неспецифическая хроническая боль в поясничной области и синдром раздраженного кишечника [29, 30].

Предложенный патолого-физиологический путь возникновения данного типа боли — изменение модуляции боли и усиленная обработка болевых импульсов в центральной нервной системе [31]. Одна из заметных особенностей боли при СФМ — непостоянство распределения боли по мере течения болезни, которое не соответствует нейроанатомическому распределению.

По-прежнему сложно и не всегда возможно различить ноцицептивную, нейропатическую и ноципластическую боль. Хотя для дифференциации боли предложены клиническое обследование, количе-

ственные сенсорные тесты, лабораторные исследования, методы визуальной диагностики и несколько анкет, получить точные результаты сложно [30, 32].

Недавно был создан новый диагностический инструмент для оценки особенностей ноципластической боли при фибромиалгии, чтобы дифференцировать СФМ от хронической невоспалительной боли. Этот диагностический инструмент основан на особых характеристиках ноципластической боли, а не на документировании и количественной оценке симптомов, связанных с СФМ, и болезненных участков, и отличается от существующих критериев, сосредоточенных на симптомах. Авторы считают, что используя эти критерии, возможна ранняя диагностика до появления всего спектра нарушений при СФМ [33].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение СФМ направлено на снижение боли, повышение качества жизни и облегчение психосоциальных симптомов, связанных с СФМ. Симптомы фибромиалгии снижают функциональные возможности в повседневной жизни и приводят к биопсихосоциальным потерям. Оптимальное лечение СФМ должно быть мультимодальным и мультидисциплинарным, с особым вниманием к просвещению, лекарствам и лечению сопутствующих заболеваний с помощью фармакологических и нефармакологических техник [34, 35].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

К возможным препаратам для фармакологического лечения относятся прегабалин, милнаципран и дулоксетин, одобренные FDA [36–38]. Кроме того, в клинических условиях применяются различные варианты лечения с определенной частотой положительных результатов.

Выбор медикаментозной терапии для пациентов с СФМ должен основываться на клинических характеристиках, побочных явлениях, переносимости и ответе на лечение. Лечение следует начинать с низких доз и постепенно повышать их в зависимости от переносимости пациентом, учитывая ответ на лечение [39, 40].

Габапентиноиды

Два заслуживающих внимания члена этой группы — прегабалин и габапентин, которые действуют за счет аффинности к субъединице $\alpha^2\text{-}\delta$ потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе. Роль габапентина в лечении СФМ неясна, и полученные результаты противоречивы [41, 42].

В кокрановском обзоре для оценки влияния прегабалина на боль, связанную с СФМ, было сделано заключение о положительном эффекте данной молекулы при боли. Однако в группе препарата чаще встречались специфические нежелательные явления, в особенности, головокружение, сонливость, набор веса и периферический отек. Различий в серьезных побочных явлениях не было [43].

В Японии было проведено рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое контролируемое исследование. Исследование показало, что прегабалин, в дозах до 450 мг/сутки, эффективно облегчал боль при СФМ. В группе прегабалина не было значимых проблем переносимости, и отмечено улучшение сна и показателей функционирования [44]. Многоцентровое, международное, рандомизированное контролируемое исследование показало, что идеальная эффективная доза для лечения СФМ — 450 мг в сутки [45].

Ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН)

ИОЗСН действуют на симптоматику СФМ посредством серотонина и норадреналина, оказывающих свое действие в путях подавления боли. Дулоксетин и милнаципран эффективнее плацебо для облегчения боли, связанной с СФМ.

Однако суммарный эффект маленький, и оба препарата не влияют на другие симптомы СФМ. В группах дулоксетина и милнаципрана частота выбывания была выше из-за нежелательных явлений. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, приводившими к отмене лечения, были тошнота, сухость во рту, запор, головная боль, сонливость / головокружение и бессонница [46].

Кокрановский обзор, в котором сравнивались 18 исследований и 6407 участников, включал 6 исследований и 2249 участников с СФМ. Дулоксетин в дозе 60 мг показал свою эффективность в облегчении боли в течение 12 недель. Эффекта дулоксетина в дозах 20–30 мг/сутки в этом исследовании не обнаружено, однако показана эффективность в дозе 60 мг/сутки, а между дозами 60 и 120 мг не отмечено различий в эффективности. Кроме того, уменьшились симптомы депрессии [47].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Эта группа препаратов переносится лучше, чем трициклические антидепрессанты. Циталопрам, флуоксетин, эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин и сертралин наиболее широко применяются в клинической практике. В кокрановском обзоре сравнивались клинические преимущества СИОЗС

(циталопрам, флуоксетин и пароксетин) у пациентов с СФМ.

Не было получено объективных доказательств большей эффективности этих препаратов по сравнению с плацебо против основных клинических симптомов СФМ, включающих боль, усталость и нарушения сна. Высказано предположение, что СИОЗС также можно использовать для лечения депрессии у пациентов с СФМ [48].

Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты блокируют обратный захват серотонина и норадреналина в центральной нервной системе. Они широко применяются во многих странах в связи с относительно низкой стоимостью [49].

Однако препараты этой группы могут вызывать некоторые побочные явления за счет ингибирования α -адренергических, гистаминовых и мускариновых рецепторов. К типичным побочным явлениям относятся сухость во рту, запор, задержка жидкости, увеличение веса, сложность концентрации и головокружение [50].

В метаанализе для сравнения эффективности амитриптилина, дулоксетина и милнаципрана методологическое качество исследований амитриптилина было оценено как плохое. Амитриптилин был эффективен против боли, усталости и нарушений сна, однако сходного влияния на качество жизни, связанное со здоровьем, не отмечено.

Амитриптилин обладал незначительным эффектом при боли и умеренным при нарушениях сна [51]. Амитриптилин рекомендуется применять в диапазоне доз от 10 до 25 мг в сутки для пациентов с СФМ в возрасте до 60 лет без заболеваний сердца [42].

Циклобензаприн

Циклобензаприн — мышечный релаксант центрального действия, структурно сходный с амитриптилином. В метаанализе для оценки пяти рандомизированных контролируемых исследований циклобензаприн оказывал частичный положительный эффект при боли и нарушениях сна, однако не влиял на боль в суставах и усталость.

Кроме того, важным недостатком является то, что 85 % пациентов жаловались на побочные явления [52]. Показано, что применение очень низких доз циклобензаприна перед сном облегчает боль и нарушения сна у пациентов с СФМ с определенной структурой сна [53].

Трамадол

Данных клинических исследований для подтверждения эффективности опиоидов для лечения

СФМ недостаточно, и рекомендации EULAR не поддерживают применения опиоидных анальгетиков. Исключением является трамадол, представляющий собой слабый опиоид. Трамадол также обладает легким эффектом СИОЗСН и рекомендуется для лечения СФМ отдельно или в сочетании с парацетамолом [54].

В рандомизированном, контролируемом, двойном слепом исследовании с участием пациентов с болью от умеренной до сильной вследствие СФМ, сочетание трамадола и ацетаминофена показало положительное воздействие на боль, скованность и качество жизни [55].

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Независимо от своего антидепрессантного действия, ИМАО облегчают боль и улучшают параметры сна. Таким образом, данная группа рассматривалась в качестве варианта лечения пациентов с СФМ. Моклобемид и пирлиндол являются селективными ингибиторами моноаминоксидазы-А (МАО-А). Моноаминоксидазы-А, быстро расщепляющая серотонин и норадреналин, ингибируется этими препаратами.

Сообщалось, что пирлиндол значительно облегчает боль, чувствительные точки и общие оценки состояния пациентом и врачом по сравнению с плацебо. Однако при помощи моклобемида не удалось добиться положительных результатов [56]. Достоверных данных в пользу применения ингибиторов МАО-А при СФМ нет.

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хорошо известно, что многие пациенты предпочитают нефармакологические способы лечения. Это связано с тем фактом, что фармакологическое лечение не всегда обеспечивает достаточно хорошее самочувствие, и пациенты хотят избежать побочных явлений. Целью нефармакологических подходов является улучшение физического функционирования пациентов, уровня активности, общего состояния здоровья и ментального благополучия [57].

Образование

Просвещение пациентов и их участие в плане своего лечения — необходимые условия для долговременного лечения СФМ, клиническое течение которого колеблется. После постановки диагноза СФМ информирование о патогенезе болезни, выборе лечения и прогнозе, а также обсуждение этих тем с пациентом может помочь облегчить беспокойство, связанное с состоянием здоровья. Особое внимание следует уделить связанным с лечением мифам, предпринять усилия, чтобы преодолеть заблуждения, и, кроме того, терапевтам следует объяснить пациентам, что СФМ не является угрожающим жизни заболеванием [58, 59].

Кроме того, следует поощрять пациентов к изучению подходящих техник расслабления и гигиены сна, так как стресс, изменения ментального состояния и нарушения сна являются значимыми провоцирующими факторами симптомов СФМ.

Поддержка практик самопомощи позволяет пациентам заниматься активностью, которая облегчает клинические симптомы, и приобрести навыки решения проблем [60]. В рамках лечения СФМ следует заниматься просвещением пациентов по поводу других фармакологических и нефармакологических подходов к лечению [61].

Лечебная физкультура

При СФМ снижается мышечная сила и выносливость. Основные цели лечебной физкультуры при СФМ заключаются в снижении стресса, повышении мышечной силы, тренировке правильной позы, повышении физической выносливости и восстановлении выносливости сердечно-сосудистой системы [62].

При СФМ программы упражнений следует разрабатывать индивидуально, начиная с нагрузок ниже максимальных физических возможностей пациента и постепенно повышая нагрузки в зависимости от переносимости. Кроме того, следует учитывать личные предпочтения пациентов с СФМ [63].

Аэробные упражнения могут быть разной интенсивности и применяться разными способами (например, это может быть ходьба, езда на велосипеде и аэробные танцы) [64].

В кокрановском обзоре для оценки эффективности аэробных упражнений при СФМ в сравнении со здоровыми представлено доказательство умеренного качества, что аэробные упражнения улучшают качество жизни, связанное с СФМ. Доказательство низкого качества дает основания полагать, что аэробные упражнения слегка снижают уровень боли, повышают физические возможности и приводят к незначительным различиям в утомляемости и скованности [65].

В систематическом обзоре сообщается, что программа аэробных упражнений от легкой до умеренной интенсивности с обычными или водными упражнениями 2–3 раза в неделю не менее четырех недель приносит пользу [66].

Был выполнен кокрановский обзор физических упражнений с сопротивлением для укрепления мышц. Доказательства низкого качества дают основания полагать, что упражнения с сопротивлением от умеренной до высокой интенсивности улучшают функциональные возможности, снижают боль и повышенную чувствительность при СФМ. Кроме того, доказательства низкого качества дают основания

предполагать, что аэробные упражнения эффективнее упражнений с сопротивлением [67].

В другом кокрановском обзоре упражнений для развития гибкости сравнивали влияние программ развития гибкости на симптомы СФМ в сравнении с аэробными упражнениями, и эффект был оценен как неопределенный [68]. Кокрановский обзор включал 16 исследований по оценке эффективности водной гимнастики при СФМ. По сравнению с контролем, доказательства от низкого до умеренного качества дают основания полагать, что водная гимнастика помогает снизить клинические симптомы СФМ. О превосходстве водных упражнений над упражнениями на суше не сообщается [69].

В кокрановском обзоре изучалась эффективность смешанных программ физических упражнений при СФМ. Оценивались исследования, включавшие как минимум два разных типа упражнений (аэробные, с сопротивлением, на гибкость). Доказательства умеренного качества дают основания полагать, что смешанные программы упражнений, вероятно, улучшают физическую функцию, снижают усталость и повышают качество жизни, связанное со здоровьем, по сравнению с контролями [70].

Когнитивно-поведенческая терапия

Когнитивно-поведенческая терапия — всеобъемлющий подход к лечению, включающий несколько способов, помогающих пациенту понять, распознать и изменить нежелательные психиатрические и поведенческие модели.

В результатах метаанализа, в котором оценивались 14 исследований, сообщается, что когнитивно-поведенческая терапия облегчала депрессию и боль у пациентов с СФМ [71]. В кокрановском обзоре сообщается о положительном, хотя незначительном влиянии на уровень боли, психологические симптомы и инвалидность после лечения и при одновременном последующем наблюдении [72].

Гидротерапия и бальнеотерапия

Как сообщается в систематическом обзоре, различные методы гидротерапии могут принести пользу в лечении пациентов с СФМ. Отмечен кратковременный эффект в виде снижения боли, усталости и психологических симптомов [73].

Метаанализ 10 статей, посвященных бальнеотерапии, и 11 статей о гидротерапии показал, что сочетание гидротерапии с физическими упражнениями приводило к незначительному облегчению боли и повышению качества жизни. Кроме того, сообщалось, что бальнеотерапия с использованием термо-минеральной воды оказывает благоприятное воздействие от умеренной до значительной степени

на боль. Влияние на качество жизни было умеренным, однако влияния на депрессию не выявлено. Значимыми недостатками являются малый размер выборки и риск систематической погрешности [74].

Массаж

Проведен метаанализ для оценки эффективности разных техник массажа при СФМ. Хотя описана некоторая польза, следует учитывать методологические недостатки статей и риск систематической погрешности. [75].

Психофизические методы лечения

Кокрановский обзор по оценке психофизических методов лечения при СФМ показал, что психологические техники позволяют облегчить боль, улучшить физическую функцию и настроение по сравнению с контролем, но качество доказательств низкое. Кроме того, эффективность биологической обратной связи, тренировки осознанности, двигательной терапии и терапии, основанной на расслаблении, неопределенная, так как качество доказательств низкое [76].

По результатам другого обзора, осознанная медитация может оказать благоприятное действие, особенно в сочетании с методами лечения, для которых существуют высококачественные доказательства [77]. Систематический обзор для оценки эффективности медитативной двигательной терапии при СФМ говорит о возможном положительном влиянии на сон, снижении усталости и психиатрических симптомов [78].

Лечебная диета

В систематическом обзоре по оценке эффективности лечебной диеты при СФМ сообщается, что низкокалорийная диета, вегетарианская диета и диета на основе ферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов, спиртов и полиолов (FODMAP) может оказывать благоприятное действие.

Однако представить точные результаты сложно из-за недостаточного количества статей на эту тему и низкого качества доказательств [79]. Отмечалось, что специальной диеты для СФМ не существует, и контроль веса и пищевые антиоксиданты могут положительно повлиять на симптомы СФМ [80].

Выводы

СФМ представляет собой заболевание, распространенное во всем мире. Возросший за последние годы объем научных исследований по СФМ отражает неполное понимание этиологии и патогенеза и растущий интерес к эпидемиологии, диагностике и лечению СФМ.

Подходы к диагностике СФМ значительно эволюционировали со временем, и произошел сдвиг от оценки только боли до внимательного исследования разнообразной симптоматики СФМ. Сложная этиология и патогенез СФМ и тот факт, что за клинические признаки ответственны разные механизмы, требуют многомерного подхода к лечению.

Таким образом, лечение СФМ должно включать сочетание фармакологических и нефармакологических способов лечения. Кроме того, следует учитывать индивидуальные характеристики и подбирать лечение индивидуально.

Литература

- Offenbaeher M, Kohls N, Ewert T, et al. Pain is not the major determinant of quality of life in fibromyalgia: results from a retrospective "real world" data analysis of fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2021; 41: 1995–2006, DOI: 10.1007/s00296-020-04702-5.
- Álvarez-Gallardo IC, Estévez-López F, Torres-Aguilar XC, et al. Physical activity, sedentary behaviour, physical fitness, and cognitive performance in women with fibromyalgia who engage in reproductive and productive work: the al-Andalus project. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 3585–3593, DOI: 10.1007/s10067-019-04750-8.
- Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 786–792, DOI: 10.1002/acr.21896.
- Ariani A, Bazzichi L, Sarzi-Puttini P, et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia Best practices based on current scientific evidence. *Reumatismo* 2021; 73: 89, DOI: 10.4081/reumatismo.2021.1362.
- Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 3891, DOI: 10.3390/ijms22083891.
- Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16: 645–660, DOI: 10.1038/s41584-020-00506-w.
- Gasparyan AY, Ayyavazyan L, Blackmore H, Kitas GD. Writing a narrative biomedical review: considerations for authors, peer reviewers, and editors. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1409–1417, DOI: 10.1007/s00296-011-1999-3.
- Spaeth M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 117, DOI: 10.1186/ar2715.
- Bannwarth B, Blotman F, Roué-Le Lay K, et al. Fibromyalgia syndrome in the general population of France: a prevalence study. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 184–187, DOI: 10.1016/j.jbspin.2008.06.002.
- Perrot S, Vicaut E, Servant D, Ravaud P. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 224, DOI: 10.1186/1471-2474-12-224.
- Branco JC, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 448–453, DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.12.003.
- Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 777–785, DOI: 10.1002/acr.21931.
- Mas A, Carmona L, Valverde M, et al. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 2: 519–526.
- Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017; 37: 1527–1539, DOI: 10.1007/s00296-017-3725-2.
- Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, et al. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol* 2017; 57: 356–363, DOI: 10.1016/j.rbre.2017.01.005 [Article in English, Portuguese].
- Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20–64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 140–144.
- Çakırbay H, Cebi A, Cebi E, et al. Risk factors of fibromyalgia in Turkish women. *Pain Clin* 2006; 18: 251–257, DOI: 10.1163/156856906778026211.
- Lachaine J, Beauchemin C, Landry PA. Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain* 2010; 26: 284–290, DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181cf599f.
- Berger A, Dukes E, Martin S, et al. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1498–1508, DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01480.x.
- Kumbhare D, Ahmed S, Watter S. A narrative review on the difficulties associated with fibromyalgia diagnosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018; 10: 13–26, DOI: 10.1177/1759720X17740076.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160–172, DOI: 10.1002/art.1780330203.
- Heymann RE, Paiva ES, Martinez JE, et al. New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2017; 57 (Suppl 2): 467–476, DOI: 10.1016/j.rbre.2017.07.002 [Article in English, Portuguese].
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 600–610, DOI: 10.1002/acr.20140.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011; 38: 1113–1122, DOI: 10.3899/jrheum.100594.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46: 319–329, DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
- Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Pain* 2019; 20: 611–628, DOI: 10.1016/j.jpain.2018.10.008.
- Giorgi V, Sirotti S, Romano ME, et al. Fibromyalgia: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40: 1065–1072, DOI: 10.55563/clinexprheumatol/iff9gk2.
- Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain* 2016; 157: 1382–1386, DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000507.
- Martínez-Lavin M. Centralized nociplastic pain causing fibromyalgia: an emperor with no cloths? *Clin Rheumatol* 2022; 41: 3915–3917, DOI: 10.1007/s10067-022-06407-5.
- Bidari A, Ghavidel-Parsa B. Nociplastic pain concept, a mechanistic basis for pragmatic approach to fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 2939–2947, DOI: 10.1007/s10067-022-06229-5.
- Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* 2021; 397: 2098–2110, DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5.
- Shraim MA, Massé-Alarie H, Hodges PW. Methods to discriminate between mechanism-based categories of pain experienced in the musculoskeletal system: a systematic review. *Pain* 2021; 162: 1007–1037, DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002113.
- Ghavidel-Parsa B, Bidari A, Atrkarroushan Z, Khosousi MJ. Implication of the nociplastic features for clinical diagnosis of fibromyalgia: development of the preliminary nociplastic-based fibromyalgia features (NFF) tool. *ACR Open Rheumatol* 2022; 4: 260–268, DOI: 10.1002/acr.2.11390.
- Alberti FF, Becker MW, Blatt CR, et al. Comparative efficacy of amitriptyline, duloxetine and pregabalin for treating fibromyalgia in adults: an overview with network meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 1965–1978, DOI: 10.1007/s10067-022-06129-8.
- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, et al. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 311–319, DOI: 10.1016/j.berh.2011.03.001.
- U.S. Food and Drug Administration. Drug approval package: Lyrica (pregabalin) Oral Solution 20 mg/ml. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022488_lyrica_toc.cfm (2010) [Access: 5.10.2022].
- U.S. Food and Drug Administration. Drug approval package: Savella (Milnacipran HCl) Tablets. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022256s000T0C.cfm (2009) [Access: 5.10.2022].
- Food and Drug Administration. Drug approval package: Cymbalta (duloxetine hydrochloride), 20, 30, and 60 mg capsules. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022516_cymbalta_tocEDT.cfm (2010) [Access: 5.10.2022].
- Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines* 2017; 5: 20, DOI: 10.3390/biomedicines5020020.
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2388–2395, DOI: 10.1001/jama.292.19.2388.
- Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD012188, DOI: 10.1002/14651858.CD012188.pub2.
- Evick D, Ketenci A, Sindel D. The Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation (TSPMR) guideline recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Turk J Phys Med Rehabil* 2019; 65: 111–123, DOI: 10.5606/tftrd.2019.4815.
- Derry S, Cording M, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD011790, DOI: 10.1002/14651858.CD011790.pub2.
- Ohta H, Oka H, Usui C, et al. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R217, DOI: 10.1186/ar4056.
- Pauer L, Winkelmann A, Arsenault P, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011; 38: 2643–2552, DOI: 10.3899/jrheum.110569.

46. Häuser W, Urrútia G, Tort S, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD010292, DOI:10.1002/14651858.CD010292.
47. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1): CD007115, DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
48. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD011735, DOI:10.1002/14651858.CD011735.
49. Häuser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 201, DOI: 10.1186/ar4441.
50. Rico-Villademoros F, Slim M, Calandre EP. Amitriptyline for the treatment of fibromyalgia: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 1123–1150, DOI:10.1586/14737175.2015.1091726.
51. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 532–543, DOI: 10.1093/rheumatology/keq354.
52. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 9–13, DOI: 10.1002/art.20076.
53. Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, et al. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2011; 38: 2653–2663, DOI: 10.3899/jrheum.110194.
54. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 318–328, DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.
55. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, et al. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 519–527, DOI: 10.1002/art.21319.
56. Tort S, Urrútia G, Nishishinya MB, Walitt B. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD009807, DOI: 10.1002/14651858.CD009807.
57. Rico-Villademoros F, Postigo-Martin P, García-Leiva JM, et al. Patterns of pharmacologic and non-pharmacologic treatment, treatment satisfaction and perceived tolerability in patients with fibromyalgia: a patients' survey. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (Suppl 123): 72–78.
58. García-Ríos MC, Navarro-Ledesma S, Tapia-Haro RM, et al. Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019; 55:301–313, DOI: 10.23736/S1973-9087.19.05524-2.
59. Aman MM, Jason Yong R, Kaye AD, Urman RD. Evidencebased non-pharmacological therapies for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22: 33, DOI: 10.1007/s11916-018-0688-2.
60. Geraghty AWA, Maund E, Newell D, et al. Self-management for chronic widespread pain including fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0254642, DOI: 10.1371/journal.pone.0254642.
61. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, et al. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2192–2200, DOI: 10.1001/archinte.167.20.2192.
62. Vierck CJ. A mechanism-based approach to prevention of and therapy for fibromyalgia. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 951354, DOI: 10.1155/2012/951354.
63. Newcomb LW, Koltyn KF, Morgan WP, Cook DB. Influence of preferred versus prescribed exercise on pain in fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1106–1113, DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182061b49.
64. Thomas EN, Blotman F. Aerobic exercise in fibromyalgia: a practical review. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1143–1150, DOI:10.1007/s00296-010-1369-6.
65. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD012700, DOI: 10.1002/14651858.CD012700.
66. Häuser W, Klose P, Langhorst J, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R79, DOI: 10.1186/ar3002.
67. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD010884, DOI: 10.1002/14651858.CD010884.
68. Kim SY, Busch AJ, Overend TJ, et al. Flexibility exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD013419, DOI: 10.1002/14651858.CD013419.
69. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): CD011336, DOI: 10.1002/14651858.CD011336.
70. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, et al. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5: CD013340, DOI: 10.1002/14651858.CD013340.
71. Bernardy K, Füber N, Köllner V, Häuser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome – a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2010; 37: 1991–2005, DOI: 10.3899/jrheum.100104.
72. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, et al. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD009796, DOI: 10.1002/14651858.CD009796.pub2.
73. McVeigh JG, McGaughey H, Hall M, Kane P. The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int* 2008; 29: 119–130, DOI: 10.1007/s00296-008-0674-9.
74. Naumann J, Sadaghiani C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R141, DOI: 10.1186/ar4603.
75. Yuan SL, Matsutani LA, Marques AP. Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Man Ther* 2015; 20: 257–264, DOI:10.1016/j.math.2014.09.003.
76. Theadom A, Croypley M, Smith HE, et al. Mind and body therapy for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD001980, DOI: 10.1002/14651858.CD001980.pub3.
77. Adler-Neal AL, Zeidan F. Mindfulness meditation for fibromyalgia: mechanistic and clinical considerations. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19: 59, DOI: 10.1007/s11926-017-0686-0.
78. Langhorst J, Klose P, Dobos GJ, et al. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* 2013; 33: 193–207, DOI: 10.1007/s00296-012-2360-1.
79. Silva AR, Bernardo A, Costa J, et al. Dietary interventions in fibromyalgia: a systematic review. *Ann Med* 2019; 51 (sup 1): 2–14, DOI: 10.1080/07853890.2018.1564360.
80. Kadayıfçı FZ, Bradley MJ, Onat AM, et al. Review of nutritional approaches to fibromyalgia. *Nutr Rev* 2022; 80: 2260–2274, DOI: 10.1093/nutrit/nuac036.

Механизмы действия витаминов В₁ (тиамина), В₆ (пиридоксина) и В₁₂ (кобаламина) при боли: описательный обзор

Реферативный перевод

Источник: Nutritional Neuroscience, DOI: 10.1080/1028415X.2022.2034242

А. М. Paez-Hurtado^a, С. А. Calderon-Ospina^b и М. О. Nava-Mesa^a

^a Группа нейробиологических исследований (NEUROS) — Centro Neurovitae, школа медицины и наук о здравоохранении, Universidad del Rosario, Богота, Колумбия

^b Центр генетических и геномических исследований (CIGGUR), научная группа GENIUIROS школа медицины и наук о здравоохранении, Universidad del Rosario, Богота, Колумбия

1. ВВЕДЕНИЕ

Боль — это серьезная и широко распространенная проблема общественного здравоохранения, затрагивающая примерно 10–20 % взрослых во всем мире [1–5]. Международная Ассоциация исследований боли подразделяет боль на три типа по патофизиологическим механизмам. Ноцицептивная боль — это болезненное ощущение, вызванное «фактическим или угрожающим повреждением ткани, не относящейся к нервной, и обусловлено активацией ноцицепторов» [6]. Боль, инициированная или вызванная повреждением или заболеванием соматосенсорной системы, называют нейропатической болью. Ноципластическая боль определяется как «боль, возникающая из-за измененной ноцицепции несмотря на отсутствие очевидных доказательств фактического или угрожающего повреждения тканей, вызывающего активацию периферических ноцицепторов, или заболевания или повреждения соматосенсорной системы, вызывающего боль [6]. Воспалительная боль — это тип ноцицептивной боли, возникающей в результате гиперсенсibilизации ноцицепторов посредниками воспаления [7].

Ноцицептивная, нейропатическая и ноципластическая боли возникают по разным механизмам. В последние годы стали использовать термин «сме-

шанная боль» для описания комбинации разных компонентов боли [8]. Различные типы боли могут перекрываться в разных сочетаниях и действовать одновременно и/или последовательно, вызывая боль в той же части тела. Любой из механизмов может стать клинически преобладающим в любой момент времени. Смешанная боль может быть острой или хронической [9]. Таким образом, лечение смешанной боли требует сочетания препаратов, направленных на все лежащие в основе механизмы.

Витамины В₁, В₆ и В₁₂ принадлежат к водорастворимой группе витаминов. Они жизненно необходимы для аксонального транспорта, возбудимости нейронов и синтеза нейромедиаторов [10–16]. Витамины В₁, В₆ и В₁₂ также важны для синтеза нуклеиновых кислот и белков и, кроме того, фосфатидилхолина [17–19]. Организм млекопитающих неспособен к синтезу витаминов В. Поэтому он должен поступать из микробных или пищевых источников [20–22]. Большинство этих витаминов присутствует в растительной пище, за исключением витамина В₁₂, который содержится в животных продуктах и синтезируется бактериями пищеварительного тракта млекопитающих. Несмотря на это, люди не могут усваивать данную форму витамина из-за его всасывания в слизистой оболочке подвздошной кишки по механизму, опосредованно-

му внутренним фактором [21, 22]. С биохимической точки зрения витамины B_6 и B_{12} взаимодействуют в метиониновом цикле и косвенно в цикле лимонной кислоты вместе с другими витаминами В, такими как тиамин. Это подчеркивает важность сбалансированного питания, которое должно содержать необходимые количества этих витаминов для правильной работы метаболизма.

Недостаток витаминов В связан с периферической нейропатией и, следовательно, нейропатической болью [23, 24]. С недостатком витаминов В связано несколько воспалительных состояний. Например, описаны активный артрит, чрезмерный гидролиз пиридоксаль-5 — фосфата во время воспаления из-за снижения содержания альбумина и повышенной активности щелочной фосфатазы [25]. Кроме того, при разных опухолевых и аутоиммунных нарушениях (например, ревматоидном артрите) довольно часто применяется метотрексат. Этот препарат может снижать концентрацию фолиевой кислоты и витамина B_{12} в сыворотке [26]. Хорошо известно, что эти состояния обычно связаны с ноцицептивной и нейропатической болью, поэтому представляется правдоподобным, что такие дефициты могут приводить к усилению боли и способствовать ее прогрессированию до хронической формы.

В нескольких экспериментах на животных и моделях *in vitro* показано, что витамины В (включая тиамин, пиридоксин, рибофлавин и кобаламин) оказывают антиноцицептивное, антигипералгезическое и противовоспалительное действие, а также снижают механическую аллодинию [12, 27–31]. Сходным образом, описано, что витамины В могут усиливать терапевтическое действие обезболивающих средств [32–48]. Учитывая, что механизмы, участвующие в патологической физиологии боли, разнообразны, комбинированное применение разных препаратов, каждый с собственным механизмом действия, может эффективнее снижать боль синергическим путем при более низких дозах и меньшем числе нежелательных явлений.

Витамины группы В можно использовать как профилактически, так и терапевтически. Новые экспериментальные и клинические данные указывают на их терапевтический потенциал при разных болевых синдромах, даже если недостаточность витаминов В не показана (табл. 1). В систематическом обзоре и метаанализе показано, что B_1 , B_6 и B_{12} сокращают продолжительность применения диклофенака в качестве обезболивающего у пациентов с острой болью в поясничной области по сравнению с монотерапией диклофенаком [49]. В другом недавнем метаанализе [50] высказано предположение, что витамины В могут облегчать симптомы периферической

нейропатии в зависимости от этиологии. В случае диабетической нейропатической боли их эффективность представляется правдоподобной, однако необходимы дополнительные высококачественные исследования [51].

В настоящей работе мы рассматриваем механизмы действия нейротропных витаминов В в качестве модуляторов воспаления и боли. Кроме того, мы представляем их потенциальное участие в разных путях боли с особым вниманием к антиноцицептивным, антиаллодиническим и антигипералгезическим механизмам, а также синергическому действию с известными обезболивающими средствами.

2. АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

2.1. Витамин B_1 — тиамин

Витамин B_1 (тиамин, B_1) действует в организме как кофермент, называемый тиаминфосфатом и участвующий в важных функциях метаболизма углеводов, особенно в нервных клетках. Это кофермент пируватдекарбоксилазы, транскетолазы и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, участвующий в синтезе ацетилхолина. Кроме того, блокируя потенциалзависимые натриевые каналы, он регулирует возбудимость в поврежденных нейронах ганглиев дорсальных корешков (ГДК), подавляя температурную гипералгезию и повышая эффективность обезболивания [68]. Подробности представлены в подразделах ниже.

2.1.1. НЕРВНАЯ ВОЗБУДИМОСТЬ И НАТРИЕВЫЕ ТОКИ В НЕЙРОНАХ ГДК

Moallem и соавт. показали, что тиамин удлиняет время реакции мышей при испытании на горячей пластине, с лигированием седалищного нерва или без, в зависимости от дозы. Таким образом, установлено, что этот витамин обладает антиноцицептивным действием, контролируя как ноцицептивную боль, так и нейропатическую [30].

Позднее Song и соавт. показали, что внутрибрюшинное (в/б) введение витамина B_1 значительно подавляет гипервозбудимость нервов из-за компрессии ГДК у крыс, а также подавляет температурную гипералгезию. В экспериментах *in vitro* обнаружено подавление гипервозбудимости нейронов ГДК в зависимости от дозы при перфузии ГДК разными дозами витамина B_1 . Кроме того, нейроны ГДК показали разную чувствительность к воздействию B_1 в зависимости от своего размера (более мелкие нейроны были чувствительнее). Авторы пришли к заключению,

что тиамин может модулировать токи Na⁺ и снижать гипервозбудимость и температурную гипералгезию в поврежденных нейронах ГДК [12].

Более раннее исследование, проведенное Itoaka и Соорер на крысах, показало, что В₁ участвует в ионном транспорте через клеточную мембрану. Предполагается, что тиамин трифосфат (или тиамин пирофосфат) связывается с конкретным участком клеточной мембраны нервных волокон в месте Na⁺ канала или рядом с ним [69]. Кроме того, показано, что тиамин снижает индуцированные капсаицином кальциевые токи в клетках, экспрессирующих ре-

цепторы TRPV1 [70, 71]. Этот рецептор представляет собой катионный канал, экспрессирующийся в ноцицептивных нейронах, который опосредует температурные и химические болевые раздражители в периферических тканях.

Zylka и соавт. обнаружили, что тиаминмонофосфатаза (ТМФаза) молекулярно эквивалентна трансмембранной изоформе простатической кислой фосфатазы (ПКФ) в чувствительных нейронах ГДК. Этот фермент участвует в превращении АТФ в аденозин, антиноцицептивную молекулу у млекопитающих [72]. Кроме того, он участвует в превращениях биологически

Таблица 1. Обезболивающие эффекты сочетания витаминов В при клинических нарушениях.

Ссылка	Болезненное состояние	Число и тип включенных исследований	Тип боли	Лечение	Контроль	Основные результаты
[52] [53] [54] [55] [40] [56] [57] [35]	Острая боль в поясничной области	6 рандомизированных, двойных слепых контролируемых исследований.	Смешанная боль	Диклофенак + цианкобаламин (или метилкобаламин) и/или тиамин (или бенфотиамин) плюс пиридоксин, внутрь или в/м в зависимости от исследования	Диклофенак внутрь или в/м	7 исследований показали ускорение восстановления (полного облегчения боли) наполовину от обычного времени в группе лечения, и в 8 исследованиях сообщается о более выраженном уменьшении оценок боли в группе диклофенака + витамины в пользу группы лечения в сравнении с контрольной группой монотерапии диклофенаком
[58] [59]	Хроническая боль в поясничной области	1 рандомизированное открытое клиническое исследование. 1 проспективное наблюдательное, рандомизированное, двойное слепое исследование.	Смешанная боль	Диклофенак + бенфотиамин, пиридоксин и цианкобаламин, внутрь. Тиамин + пиридоксин + цианкобаламин, внутрь	Диклофенак Плацебо	Снижение интенсивности боли и числа повторных эпизодов боли в поясничной области
[37] [19]	Перелом нижней конечности и операция	Одно предварительное клиническое исследование низкого качества и одно рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование	Ноцицептивная	Диклофенак + тиамин, пиридоксин и цианкобаламин, в/м	Диклофенак в/м	В 1 из 2 исследований обнаружено значительное снижение интенсивности боли в группе комбинированной терапии по сравнению с контрольной группой в разное время (p < 0,05).
[60] [61] [62] [63]	Послеоперационная боль	1 высококачественное рандомизированное контролируемое и три низкокачественных рандомизированных двойных слепых контролируемых исследования	Ноцицептивная	Диклофенак + тиамин, пиридоксин и цианкобаламин в/в путем инфузии в течение 12 ч до операции. Диклофенак + тиамин, пиридоксин и цианкобаламин, в/в Парацетамол + тиамин, пиридоксин и цианкобаламин, внутрь Габапентин + тиамин, рибофлавин, пиридоксин и никотинамид, внутрь	Диклофенак в/в Диклофенак в/в Парацетамол внутрь Габапентин внутрь	Все исследования показали статистически значимые различия в оценках боли в пользу экспериментальной группы. Все подтвердили снижение потребности в обезболивающих препаратах в первые 12 ч после операции кесарева сечения.

активных форм тиамин [73]. ПКФ также в большом количестве экспрессируется в дорсальных рогах спинного мозга, таким образом, ее роль в контроле опосредованной АТФ передачи болевых импульсов неоспорима. Эффект тиамин в форме облегчения боли сильно зависит от ПКФ, так как при оценке температурной чувствительности задней лапы у мышей с «выключенным» геном этого фермента тиамин не проявлял антиноцицептивного действия, тогда как у мышей с присутствием этого гена отмечено увеличение латентности отдергивания лапы [73–75]. Предполагают, что ПКФ может преобразовывать тиамин в активную молекулу посредством новой каталитической реак-

ции, либо действовать как рецептор тиамин / аналога тиамин. Другое альтернативное объяснение — ПКФ является важной субъединицей этого рецептора тиамин / аналога тиамин, либо облегчает связывание аналога тиамин с этим рецептором [73].

2.1.2. РЕГУЛЯЦИЯ ПОСРЕДНИКОВ ВОСПАЛЕНИЯ

Moallem и соавт. проанализировали противовоспалительное и ноцицептивное действие витамина В₁ у мышей при гранулеме, вызванной имплантацией сжатого ватного тампона, и отеке ушей, вызванном ксилолом, соответственно. Показано, что тиамин предотвращал воспаление (острое и хроническое),

Окончание табл. 1.

Ссылка	Болезненное состояние	Число и тип включенных исследований	Тип боли	Лечение	Контроль	Основные результаты
[39]	Тяжелый остеоартрит коленного сустава	1 рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование	Ноцицептивная	Диклофенак + тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, в/м	Диклофенак в/м	Обнаружены значимые различия в пользу комбинированной терапии при измерениях с помощью ВАШ (p < 0,05) и шкалы Ликерта (p < 0,05) у 12 пациентов (50 %), которые сообщили о полном исчезновении боли, в группе комбинированной терапии в сравнении с 3 (12,5 %) в группе монотерапии (p < 0,05).
[64] [65] [66]	Болезненная диабетическая нейропатия	1 низкокачественное рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование. Одна описательная серия случаев и одно проспективное наблюдательное исследование	Нейропатическая	Габапентин + тиамин, цианокобаламин, внутрь Сочетание тиамин, пиридоксин и цианокобаламина, внутрь Тиоктовая кислота + тиамин (В ₁), пиридоксин (В ₆) и цианокобаламин (В ₁₂) в/в	Прегабалин внутрь н/п Тиоктовая кислота в/в	Комбинированная терапия была настолько же эффективной, как прегабалин. Тем не менее, снижение интенсивности боли было достигнуто при помощи 50 % от минимальной требуемой дозы габапентина при его применении отдельно (800–1600 мг/сут) в экспериментальной группе. Обнаружено, что сочетание витаминов В ₁ , В ₆ и В ₁₂ было эффективным для 271 пациента (87,4 %) в соответствии с NRS Комбинированная терапия витаминами В + тиоктовой кислотой превосходила только тиоктовую кислоту согласно MNSI
[67]	Периферическая нейропатия разной этиологии, например, диабетическая, туннельный синдром запястья и идиопатическая	1 проспективное, открытое, многоцентровое наблюдательное исследование	Нейропатическая	Сочетание тиамин, пиридоксин и цианокобаламина, внутрь	н/п	Постоянное облегчение разных нейропатических симптомов, таких как колющая и жгучая боль, парестезия и онемение

Сокращения: в/м: внутримышечно; в/в: внутривенно; MNSI: Мичиганский инструмент для проверки на нейропатию; н/п: неприменимо; NRS: числовая шкала оценки боли. Примечание: мы включили только клинические исследования, в которых лечение было основано на сочетании витаминов В, но не на отдельных витаминах.

индуцированное ксилолом [30]. Предполагают, что этот противовоспалительный эффект можно объяснить, по меньшей мере частично, меньшей выработкой воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [27].

Подводя итог, показано, что тиамин обладает противовоспалительными и антиноцицептивными свойствами в экспериментах на мышах с моделированием ноцицептивной и нейропатической боли. Этот эффект, зависящий от ПКФ, также объясняется блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов. Однако точный механизм, по которому тиамин (или его метаболиты) взаимодействует с ПКФ на молекулярном уровне, все еще предстоит прояснить. Также необходимо глубже изучить механизмы, лежащие в основе противовоспалительного действия витамина В₁. Сходным образом, важно установить, присутствует ли обезболивающий / противовоспалительный эффект в других экспериментальных моделях боли, кроме уже упомянутых экспериментах на мышах.

2.2. Витамин В₆ — пиридоксин

Витамин В₆ (пиридоксин) в природе существует в трех разных формах: пиридоксин, пиридоксал и пиридоксамин. Эти компоненты действуют как пролекарства, то есть должны превратиться в активный метаболит, называемый пиридоксаль-5-фосфат (П5Ф), который ответственен за биологические функции витаминов [20].

П5Ф в качестве кофермента участвует во многих биохимических реакциях, играющих роль в разных физиологических процессах, например: метаболизм жирных кислот, синтез нейромедиаторов, иммунная функция, глюконеогенез, метаболизм фолата, синтез кофермента Q и синтез гема [20]. Метаболизм фолиевой кислоты, в свою очередь, способствует превращению гомоцистеина в S-аденозилметионин, который действует как донор метильной группы для образования нуклеиновых кислот, миелина и катехоламинов, помимо прочих компонентов [21].

П5Ф действует как кофермент в нескольких реакциях, включая превращение триптофана в ниацин, трансаминирование и декарбоксилирование аминокислот, деаминарование цистеина и гидроксиаминокислот, а также метаболизм жирных кислот [20]. Таким образом, П5Ф необходим для синтеза нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин, норадреналин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Этот эффект, способствующий синтезу нейромедиаторов, вместе со стимуляцией синтеза миелина и других необходимых соединений для нервных волокон, является основанием для отнесения пиридоксина к нейротропным витаминам В [20].

Что касается антиноцицептивных свойств, ранние исследования на крысах подтвердили, что пиридоксин способен ингибировать соматогенный ноцицептивный путь в эксперименте с горячей пластиной, а также висцеральную ноцицептивную боль, индуцированную введением уксусной кислоты, в зависимости от дозы [76], а также при моделировании нейропатической боли в результате сдавливания ГДК или лигирувания седалищного нерва у крыс [10]. Этот эффект можно объяснить, как минимум частично, меньшим распространением болевых импульсов за счет подавления эффекта двух катионных каналов, экспрессируемых в нервных волокнах, управляемых посредством глутамата или АТФ, как объясняется ниже.

2.2.1. ПОДАВЛЕНИЕ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ БЕЛКА: СНИЖЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Утверждается, что пиридоксин и пиридоксамин заметно снижают перекисное окисление липидов и образование гликозилированного гемоглобина в эритроцитах в обогащенной глюкозой среде. Таким образом, витамин В₆ может препятствовать образованию кислородных радикалов, мешая пероксидному окислению липидов и гликозилированию белков, связанному с гипергликемией [77]. Кроме того, в доклинической модели U937 с моноцитами витамин В₆ предотвращал синтез кислородных свободных радикалов и пероксидное окисление липидов под действием пероксида водорода [78]. Эти данные дают основания полагать, что витамин В₆ обладает антиоксидантными свойствами и может играть важную роль в защите от повреждений нервов при диабетической нейропатии, которая в свою очередь может привести к нейропатической боли [79, 80].

2.2.2. СНИЖЕНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛУТАМАТА И КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ НА КЛЕТОЧНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Центральная сенситизация — ключевой механизм при хронической боли, аллодинии и вторичной гипералгезии. Она вызывается усилением реакции на болезненные и безболезненные чувствительные раздражители в результате чрезмерной реакции нейронов центральной нервной системы (ЦНС) [81]. Периферическое воспаление и последующая непрерывная ноцицептивная стимуляция ведет к усилению высвобождения нейромедиаторов (например, вещества Р и глутамата) из первичных афферентных центральных окончаний в спинном мозге и ядре тройничного нерва. Высокая концентрация этих нейромедиаторов ведет к состоянию гипервозбудимости нейронов, известному как центральная сенситизация. Активация постсинаптического рецептора

N-метил-D-аспартата (NMDA) глутамата — критический процесс для инициации и поддержания центральной сенсibilизации [82, 83].

Исходя из моделей *in vitro*, было предположено, что пиридоксин может снижать внутриклеточные концентрации глутамата, индуцируя фермент глутаматдекарбоксилазу, превращающую глутамат в ГАМК, нейромедиатор-антагонист глутамата, тем самым препятствуя одному из наиболее важных механизмов центральной сенсibilизации [84].

Кроме того, подтверждено, что пиридоксин подавляет высвобождение глутамата, вызванное деполаризацией, в глутаматергических нервных окончаниях коры головного мозга крыс [85]. Этот механизм не только подтверждает контролирующий эффект витамина B_6 при центральной сенсibilизации, важный для облегчения боли, но и возможный нейропротективный эффект [21].

2.2.3. АНТАГОНИСТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НА РАЗНЫЕ ИЗОФОРМЫ РЕЦЕПТОРОВ P2X

Несколько исследований дают основания предполагать, что противовоспалительное и обезболивающее действие пиридоксина может быть опосредовано рецептором P2X. Он присутствует в гладкомышечной ткани сосудов, сердце и центральной и периферической нервной системе [31]. P2X, его гомомерная (P2X (3)) и гетеромерная (P2X (2/3)) формы относятся к семейству пуринергических мембранных рецепторов P2. Они находятся на первичных афферентных нейронах ГДК, активирующих ноцицептивный эффект. Его активация вместе с действием посредников воспаления и прямых агонистов способствует возникновению острой боли и переходу в хроническую форму [86, 87]. Показано, что витамин B_6 и его производные действуют антагонистически на разные изоформы рецепторов P2X, такие как P2X1, P2X2 и P2X3, что объясняет их ноцицептивные свойства, а также избирательное действие на афферентную систему боли и снижение центральной гипервозбудимости [31, 88, 89].

Подводя итог, витамин B_6 модулирует содержание глутамата, тем самым контролируя нервную возбудимость. Кроме того, описано антагонистическое действие на разные изоформы рецепторов P2X. Комбинация этих механизмов дает основания предполагать преимущественную роль этого витамина в подавлении центральной сенсibilизации, которая является отличительным патофизиологическим признаком хронической боли. С клинической точки зрения пиридоксин в форме монотерапии применяется при определенных болезненных нейропатиях [90, 91]. Парадоксально, более высокие дозы пиридоксина сами по себе могут индуцировать повреждение

нервов за счет индукции Вах и каспазы-8 [92]. Однако этот нейротоксический эффект редок и встречается только при высоких суточных дозах (> 500 мг/сутки) и/или большей длительности лечения (> 6 месяцев) [93]. Таким образом, его клиническое применение рекомендуется при наличии очевидных показаний и с определением концентрации в плазме, особенно при высоких дозах.

2.3. Цианокобаламин

Несколько исследований показали, что витамин B_{12} имеет различные механизмы действия, включающие антиноцицептивное действие в процессах регенерации нейронов и синтеза миелина, индукцию роста аксонов и дифференциации шванновских клеток [94–97]. Сходным образом, он участвует в метилировании ДНК и транскрипции генов, способствующих повышению синтеза белков, необходимых для регенерации нейронов [97, 98]. Кроме того, он играет необходимую роль в репликации клеток во время синтеза пурина и пиримидина, а также в активации экспрессии мозгового нейротрофного фактора. Механизмы действия витамина B_{12} , связанные со снижением повреждения нервных волокон, обусловлены снижением концентрации конечных продуктов гликозилирования белков, ингибированием пути диацилглицерин-протеинкиназы C (ДАГ — РКС) и регуляции путей гексозамина и пентозы [14, 68].

2.3.1. РЕГЕНЕРАЦИЯ НЕРВОВ И СКОРОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ

Гистологические и морфологические данные пациентов с диабетической нейропатией и экспериментальных животных с нейропатией, индуцированной акриламидом, и диабетом, индуцированным стрептозотоцином, показали улучшение нервной функции и регенерации миелина при высоких дозах цианокобаламина при длительных периодах лечения [95, 99–102]. В частности, витамин B_{12} может индуцировать регенерацию поврежденных нервов за счет включения лейцина в белковую фракцию поврежденного седалищного нерва [97, 102]. Кроме того, после введения витамина B_{12} в высокой дозе в моделях с повреждением седалищного нерва и нейропатии, индуцированной акриламидом, было очевидно значительное повышение числа регенерирующих двигательных волокон [97, 102], дополнительно к повышению нейронной плотности на поверхности икроножной мышцы при сочетании с L-метилфолатом и пиридоксин 5-фосфатом [103]. Некоторые из этих эффектов также можно объяснить нейропротективными эффектами кобаламина. Например, эпителиальный фактор роста участвует в сигнальном пути витамина B_{12} в ЦНС крыс,

показывая, что недостаток этого нейротропного фактора, по отношению к недостаточности кобаламина, частично ответственен за развитие нейродегенеративной центральной нейропатии (интерстициальный и внутримиелиновый отек белого вещества спинного мозга) [104]. И наконец, также показано, что цианокобаламин способен повышать скорость проведения по чувствительным и двигательным нервам, что улучшает регенеративные процессы в периферических нервах [97, 105, 106].

2.3.2. РЕГУЛЯЦИЯ ПОСРЕДНИКОВ ВОСПАЛЕНИЯ

В экспериментах на мышах описано снижение интенсивности второй воспалительной фазы, опосредованной ЦОГ, при введении В₁₂, что дает основания предполагать центральные и периферические ингибирующие свойства, связанные с этим ферментом [29]. Изученные противовоспалительное и антиноцицептивное действие цианокобаламина при острой и хронической боли, оценивавшиеся в экспериментах с горячей пластиной и введением уксусной кислоты, а также с индукцией отека уха ксилолом и гранулемы ватным тампоном, показали зависимое от дозы подавление боли и снижение формирования гранулемы. По этим результатам авторы предполагают, что простагландины (PGE₂ и PGF₂) и ЦОГ, гистамин и/или лейкотриены могут играть важную роль в качестве ноцицептивных медиаторов, ингибируемых В₁₂, наряду со связью с центральной серотонинергической ингибирующей активностью [29].

Что касается влияния на нейропатическую и воспалительную боль, Imtiaz и соавт. в проспективном экспериментальном исследовании на крысах [107] оценили эффективность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в снижении этих переменных. Результаты тестов с формалином и теста отдергивания хвоста показали, что введение этих добавок способствует облегчению нейропатической боли и значительно снижает воспалительную боль. Сходным образом, авторы предположили, что низкая выработка ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8, С-реактивного белка, свободных радикалов и/или ядерного фактора κ B (NF- κ B) может объяснить эти противовоспалительные эффекты [107]. В связи с этим, Хи и соавт. [14] провели исследование для оценки эффективности в/б введения метилкобаламина для лечения механической аллодинии, индуцированной винкристином, и температурной гипералгезии у крыс. Результаты показали, что этот витамин ингибирует НАДФН-оксидазу и путь NF- κ B, тем самым препятствуя чрезмерной выработке ФНО- α и также усиливая экспрессию ИЛ-10 в дорсальном роге спинного мозга, что может регулировать несколько посредников воспаления [14].

2.3.3. НЕРВНАЯ ВОЗБУДИМОСТЬ И НАТРИЕВЫЕ ТОКИ В НЕЙРОНАХ ГДК

В экспериментах на крысах с длительной компрессией ГДК также описано подавление спонтанных эктопических разрядов в волокнах дорсального корешка, связанное с цианокобаламином [11, 108, 109]. Эктопические разряды в первичных афферентных нейронах играют основную роль в развитии нейропатической боли. Полагают, что аксоны с поврежденными концевыми разветвлениями могут стать причиной аномальных спонтанных разрядов. Возможное ингибирующее действие витамина В₁₂ на активацию НАДФН-оксидазы и последующую регуляцию пути NF- κ B может способствовать модуляции противовоспалительных и воспалительных цитокинов в ГДК спинного мозга [14]. Усиление антиаллодинического и обезболивающего действия при периферических болевых сигналах также может быть связано с подавлением гиперполяризации активированных катионных токов и гипервозбудимости поврежденных нейронов ГДК [97, 108]. Возможная модуляция каналов HCN1 и HCN2 ГДК может объяснить эффект этого витамина в виде облегчения боли [11].

Подводя итог, витамин В₁₂ играет основные роли в разных механизмах действия, что улучшает регенерацию нервов, снижает аллодинию и гипералгезию, модулирует возбудимость и скорость проведения по нервам, подавляет эктопические спонтанные разряды в периферических нервах и регулирует посредники воспаления, ответственные за сигнализацию боли. Клинические благоприятные эффекты кобаламина зависят от типа болевого синдрома. Например, хотя кобаламин может снизить тяжесть периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией, он не снижает общей оценки боли и влияния боли при данной патологии [110]. Однако имеются некоторые доказательства (уровня II и III) эффективности кобаламина при постгерпетической невралгии и болевой форме полинейропатии [111]. Доказательства в пользу витамина В₁₂ в форме монотерапии при других типах болевых синдромов и диабетической нейропатии по-прежнему ограничены [71, 112].

3. АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ПУТИ, ИНДУЦИРУЕМЫЕ ВИТАМИНАМИ В

В дополнение к вышеописанным механизмам, возможно, что витамины В модулируют возбуждающую активность на уровне ЦНС за счет нескольких внутриклеточных сигнальных путей.

Существует доказательство роли NO / циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в явлениях гипералгезии и аллодинии на уровне спинного мозга в нескольких моделях боли [113]. Модуляция этого

внутриклеточного каскада оказывает ноцицептивное действие после стимуляции волокон типа С при воспалительной боли у крыс [114]. Учитывая, что витамины комплекса В регулируют активность пути NO/цГМФ на уровне ГМФ тканей [15], антиаллодинический эффект этих витаминов посредством этого механизма представляется правдоподобным. Действительно, обнаружено, что разные витамины В (в особенности пиридоксин) обладают антиноцицептивными свойствами, опосредованными активацией гуанилилциклазы, при моделировании висцеральной боли (тест с введением уксусной кислоты) [115], и этот механизм также предложен для воспалительной боли [116]. Соответственно, в нескольких исследованиях сообщается, что активация гуанилилциклазы с последующим повышением концентрации цГМФ может привести к антиноцицепции [12, 68, 79, 117, 118]. Кроме того, сигнальный путь цГМФ — протеинкиназа G (PKG) также способствует модуляции состояний гипервозбудимости в моделях с компрессией нейронов ГДК [119]. Song и соавт. (2003) исследовали возможное участие пути цГМФ — PKG в подавлении гипералгезии у крыс с хронической компрессией ГДК после лечения тиаминном. В этом исследовании интратекальное введение тиамина подавляло температурную гипералгезию за счет активации цГМФ — PKG и калиевых каналов [118].

Некоторые авторы полагают, что комплекс витаминов В и производных (например, бенфотиамина) индуцирует подавление сигнального пути РКС и пути ДАГ [117, 120]. Центральное и периферическое введение блокаторов РКС оказывает антиаллодиническое и антиноцицептивное действие в моделях нейропатической и воспалительной боли [121, 122]. Обнаружено, что витамин В₁ подавляет путь ДАГ — РКС [120, 123]. Кроме того, показано, что тиамин способен блокировать три основных пути, связанных с метаболическим и окислительным стрессом в моделях диабетической полинейропатии: путь ДАГ — РКС, гексозаминовый путь и путь конечного продукта гликирования [117, 124, 125].

Показаны антиноцицептивные эффекты сочетания витаминов В (В₁, В₆ и В₁₂) в дорсальном роге крыс под наркозом [126]. В этом исследовании витамины В вызывали зависимое от дозы значительное снижение электрических откликов на уровне спинного мозга после термического раздражения кожи. Deng и соавт. показали в исследовании на мышах, что совместное введение витаминов В₁, В₆ и В₁₂ усиливало резкий антиноцицептивный эффект морфина и ослабляло толерантность к опиатам, что, вероятно, опосредованно фосфорилированием субъединицы NMDA-NR1 (p-NR1) на уровне спинного мозга. Действительно, фосфорилирование p-NR1 повышается

при воздействии морфина. В дополнение к влиянию p-NR1 на нервную пластичность, это также связано с уровнем фосфорилирования РКС. Такое усиленное фосфорилирование, индуцированное длительным введением морфина, в спинном мозге подавлялось при многократном ежедневном введении витаминов В. Активация микроглии, индуцированная морфином (усиленное фосфорилирование p38 MAPK, IBA1 и ИЛ-1b в спинном мозге) также подавлялись витаминами В [127].

Роль цГМФ в контроле боли сложна и зависит от конкретных нейронов, участвующих в ноцицептивном пути. Например, активность гуанилилциклазы в первичных афферентных нейронах вызывает антиноцицептивное действие, при этом в тормозных и проекционных нейронах на уровне дорсального рога может индуцировать ноцицепцию [113]. Витамины группы В участвуют в модуляции нескольких межклеточных путей и, возможно, что обезболивающее действие витаминов В на уровне спинного мозга можно объяснить регуляцией этих сигнальных каскадов (рис. 1).

4. СУПРАСПИНАЛЬНЫЕ АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Нисходящая система модуляции боли включает такие структуры, как околоспинальное серое вещество среднего мозга и структуры моста (например, голубоватое пятно) и продолговатого мозга (например, ростровентральный отдел ствола головного мозга — РВОС) [128–130]. Обезболивающие эффекты витамина В, а также его производных и активных форм, описанные ранее, могут быть связаны с изменениями в синтезе нейромедиаторов, участвующих в системах модуляции боли и в периферической нервной системе. Например, витамин В₁₂ может повысить доступность и эффективность норадреналина и 5-гидрокситриптамина (5НТ) в ЦНС [132, 133]. Эти нейромедиаторы являются частью нисходящей тормозящей системы от ствола мозга к спинному мозгу.

Монотерапия пиридоксином, а также в сочетании с витаминами В₁₂, участвует в синтезе разных моноаминов, таких как серотонин, а также регуляции экспрессии рецепторов серотонина [13]. Известно, что серотонин играет важную роль в нисходящих системах модуляции боли, в частности от РВОС к переднему рогу спинного мозга [130].

Исследования на обезьянах с нейровизуализацией при помощи позитронной эмиссионной томографии показали, что лечение пиридоксином усиливает синтез 5НТ в головном мозге [134]. Сходным образом, недостаточность пиридоксина связана со снижением содержания 5НТ и ГАМК в гипоталамусе [135, 136],

а также норадреналина в плазме и на уровне ствола мозга [135, 137]. Эти дефициты, а также изменения различных физиологических переменных, можно обратить даже путем однократного введения пиридоксина. Некоторые авторы предполагают, что обезболивающие эффекты витаминов В в моделях нейропатической боли можно объяснить взаимодействием с интра-супраспинальными рецепторами, например, тоническим высвобождением эндогенных опиоидов и неопиоидными тормозными нейромедиаторами, такими как серотонинергические системы и ГАМК [10]. В классическом исследовании в модели *in vivo* было описано взаимодействие между витаминами В и серотонинергической и опиоидной

системами в структурах мозга, которые участвуют в обработке ноцицептивной информации (т. е. таламус и ретикулярная формация) [138].

П5Ф участвует в превращении L-дофа в дофамин и позволяет превращение глутамата в ГАМК, предотвращая эксайтотоксичность. Кроме того, он может изменить концентрацию глутамата в клетках и кальциевые каналы на клеточной поверхности, которые являются факторами, связанными с гипералгезией [10, 13, 68]. Как 5HT, норадреналин является важным нейромедиатором, участвующим в центральной модуляции боли. Активация нисходящих норадренергических путей активирует пресинаптические рецепторы α2A и снижает акти-

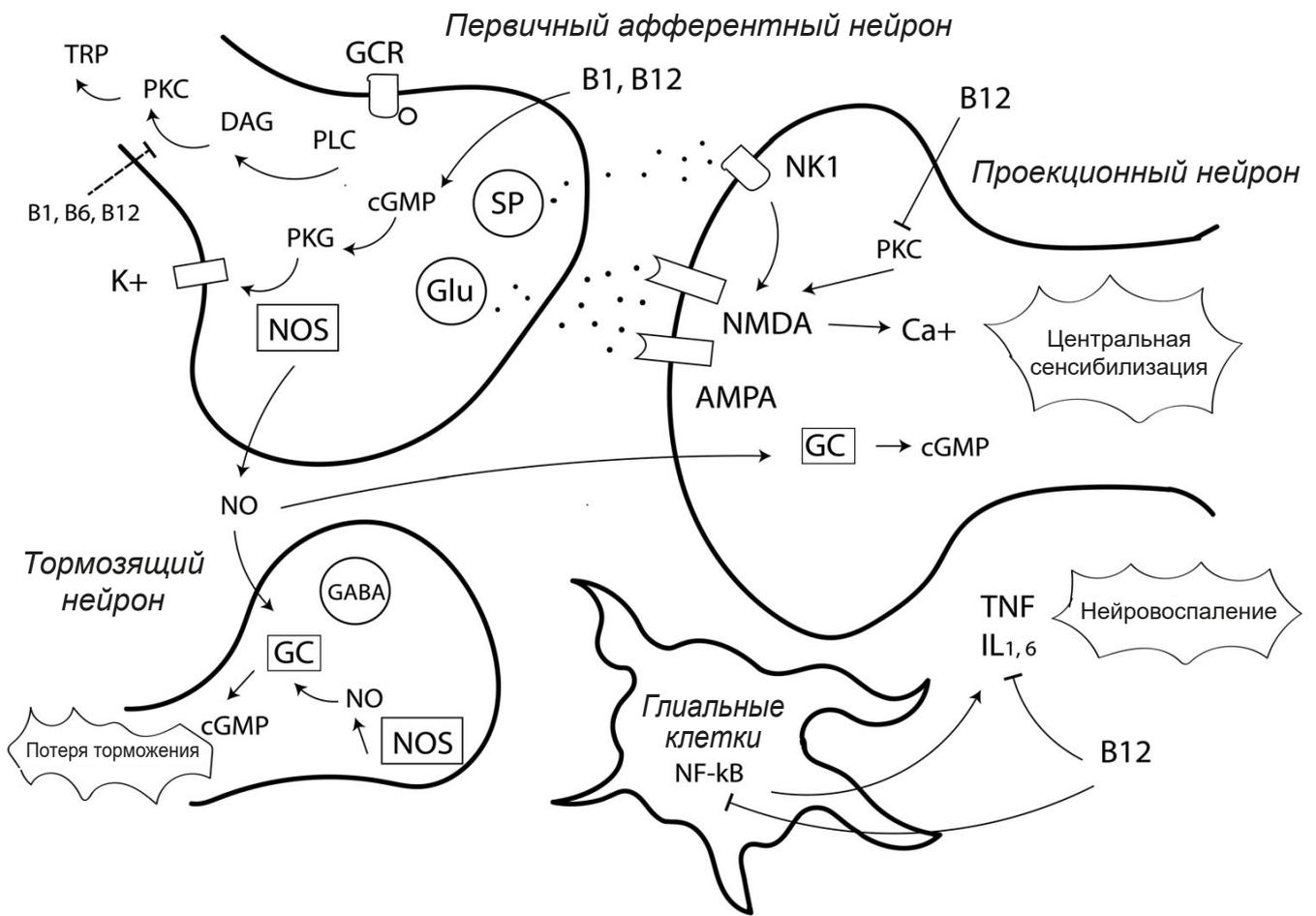


Рис. 1. На этой схеме показана модель механизма внутриклеточного действия витаминов В в ноцицептивных путях. Показан первый синапс между первичным афферентным нейроном и клеткой второго порядка (проекционным нейроном), а также тормозящий контроль со стороны ГАМКергического вставочного нейрона в спинном мозге. Тиамин и кобаламин могут снизить возбудимость посредством пути цГМФ-РКС-К⁺ в ноцицептивных афферентных нейронах. Этот механизм может снизить вероятность периферической сенситизации после повреждения ткани или нерва. Кобаламин также участвует в модуляции нейровоспаления, действуя на глиальные клетки (т. е. астроциты и микроглию) и блокируя активность РКС и фосфорилирование рецепторов NMDA в проекционных нейронах. Вместе эти механизмы могут участвовать в снижении центральной сенситизации и хронической боли. Сокращения: рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропиононовой кислоты (AMPA); циклический гуанозинмонофосфат (cGMP); диацилглицерин (DAG); гуанилатциклаза (GC); рецепторы, связанные с G-белком (GCR); глутамат (Glu); интерлейкин (IL); рецептор нейрокина (NK); рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA); оксид азота (NO); синтаза оксида азота (NOS); ядерный фактор каппа В (NF-kB); протеинкиназа С (PKC); протеинкиназа G (PKG); фосфолипаза С (PLC); вещество Р (SP); фактор некроза опухолей (TNF); катионный канал, действующий по механизму транзитного рецепторного потенциала (TRP).

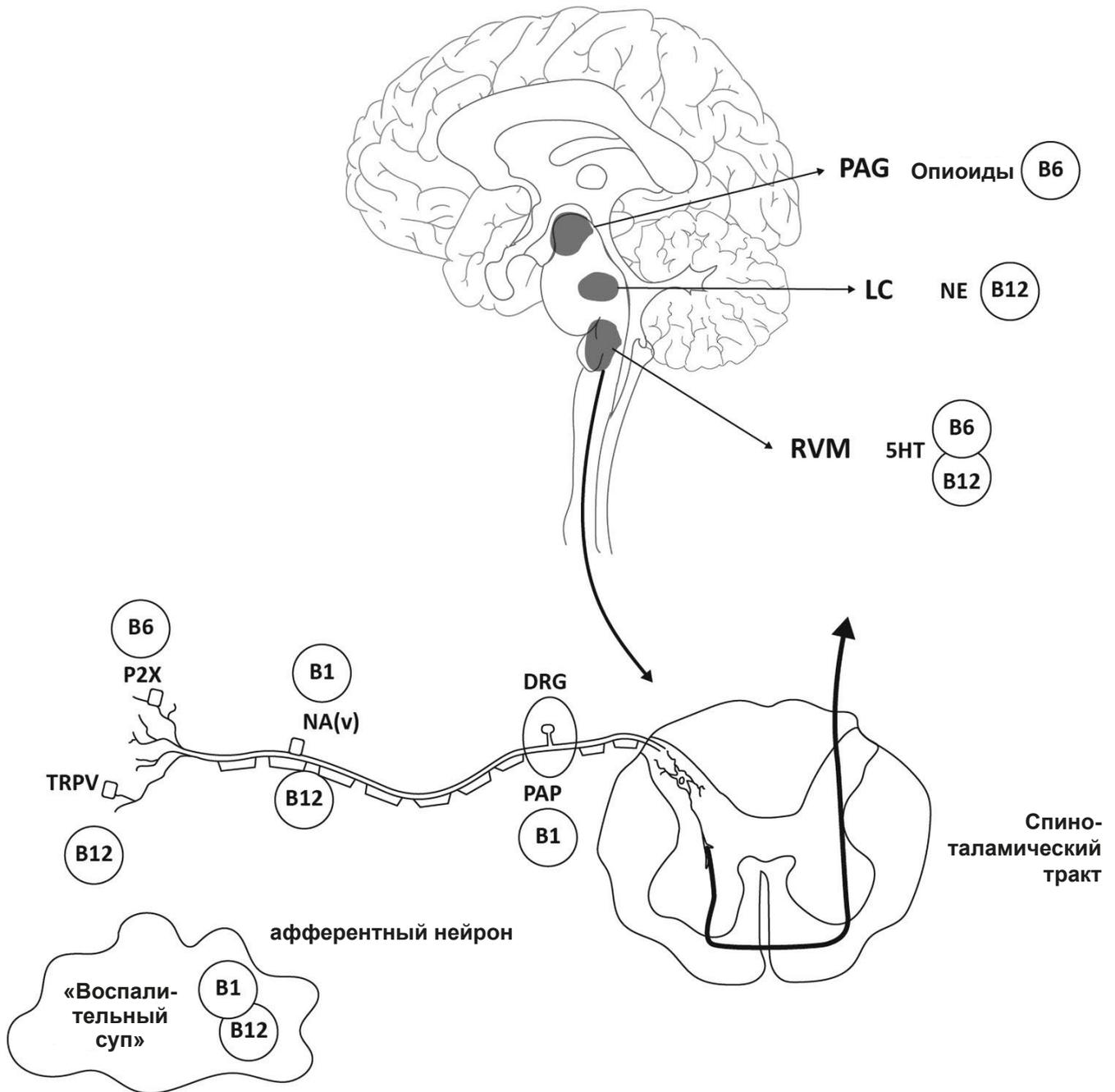


Рис. 2. Краткое представление основных антиноцицептивных механизмов витаминов В в нервной системе. На иллюстрации показан нейрон первого порядка (ноцицептивный первичный афферентный), передача к нейрону второго порядка (расположенному в заднем роге спинного мозга) и нисходящая система модуляции боли от ядер ствола мозга (PAG, LC и RVM) к спинному мозгу. Антиноцицептивные эффекты витаминов В представлены на каждом уровне этого пути, где они могут ослаблять механизмы передачи ноцицептивной информации, одновременно повышая активность нисходящей системы модуляции боли посредством нескольких систем нейромедиаторов. Сокращения: потенциал-зависимые натриевые каналы (NAv); голубоватое пятно (LC); ганглий дорсального корешка (DRG); простатическая кислая фосфатаза (PAP); норадреналин (NE); ростровентральный отдел ствола головного мозга (RVM); околowodопроводное серое вещество (PAG); катионный канал, действующий по механизму транзиторного рецепторного потенциала V1 (TRPV1), АТФ-зависимый пуриnergический рецептор P2X-типа (P2X); серотонин (5HT).

вазию ноцицептивных нейронов в пластинке I заднего рога спинного мозга [130, 139]. Витамин В₁₂ также оказывает терапевтическое действие за счет активации центральной норадренергической системы [140].

Тормозящий контроль в центральных сетях в основных условиях необходим для модуляции передачи боли и контроля возбудимости. Соответственно, в исследовании изучался *in vivo* эффект внутрикорткальной микроинъекции витамина В₁₂

при индуцированной пенициллином эпилептиформной активности у крыс. Комбинированное лечение витамином В₁₂ и диазепамом усилило антиэпилептиформное действие. Флумазенил (блокатор рецептора ГАМК-А) препятствовал противоэпилептическим эффектам витамина В₁₂ и диазепама. Таким образом, этот результат дает основания полагать, что противоэпилептическое действие витамина В₁₂ опосредовано комплексом ГАМК-бензодиазепинового рецептора [96]. Кроме того, вторичная эпилепсия в результате недостаточности пиридоксина также указывает, что витамины В участвуют в контроле эффектов глутамата в ЦНС [141]. Действительно, исследования *in vitro* показали, что сочетание витаминов группы В оказывает защитное действие при индуцированной глутаматом NMDA-эксайтотоксичности в культурах нейронов [142, 143].

По всем этим причинам комбинированное введение комплекса витаминов В может играть очень важную роль в активации нисходящих систем модуляции боли за счет повышения центральной доступности этих систем нейромедиаторов, а также модуляции состояний гипервозбудимости в ЦНС.

5. РОЛЬ СОЧЕТАНИЯ ВИТАМИНОВ В₁, В₆ И В₁₂ В РАЗНЫХ ПУТЯХ ПЕРЕДАЧИ БОЛЕВЫХ ИМПУЛЬСОВ И СИНЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ С ОБЕЗБОЛИВАЮЩИМИ СРЕДСТВАМИ

Как описано ранее, витамины В₁, В₆ и В₁₂ оказывают индивидуальное действие на несколько путей боли и показали антиаллодинические, антигипералгезические и антиноцицептивные свойства. Синергический антиноцицептивный эффект между этими витаминами описан в экспериментах на животных с моделированием боли в соответствии с патофизиологическим механизмом (табл. 2). В недавнем исследовании показано, что сочетание витаминов В (В₁, В₆ и В₁₂) может ослабить активность P2X₃, TRPV1, ИЛ-1 β и ФНО- α при моделировании диабетической нейропатической боли [144]. Так как метилкобаламин подавлял путь NF- κ B, снижал содержание ФНО- α и повышал содержание ИЛ-10 (противовоспалительного цитокина) [14], возможно, что это действие на P2X и TRPV1 объясняется тиаминем и пиридоксином, что подчеркивает обоснованность применения этого сочетания.

Кроме того, некоторые исследования также показали, что витамины В могут усиливать обезболивающее действие в сочетании с опиоидами, противосудорожными или противовоспалительными препаратами [10, 12, 15, 16, 49, 116, 146, 147, 149–151] (табл. 3). Витамины группы В могут взаимодействовать с известными обезболивающими средствами по нескольким механизмам. Например, при модели-

ровании мышечной боли у крыс с помощью формалина налоксон (антагонист опиоидных рецепторов) частично препятствовал антиноцицептивному действию кобаламина при введении в желудочек мозга и его синергическому действию с диклофенаком. Таким образом, это обезболивающее действие витамина В₁₂ зависит от опиоидных рецепторов (возможно, μ -рецепторов) и взаимодействия с противовоспалительными путями [152]. Как мы описали ранее, синергическое действие витаминов В с морфином включает фосфорилирование рецепторов NMDA и р38 MAPK в ЦНС, а также снижение количества воспалительных цитокинов и активации микроглии [127]. Этот эффект имеет значение не только для усиления обезболивающего действия, но также и для снижения нескольких побочных явлений опиатов. И наконец, сочетание молекул с разными механизмами действия и нейронных мишеней обеспечивает большую эффективность обезболивания. Например, витамин В₁ повышает обезболивающую эффективность прегабалина при моделировании нейропатической боли [153]. Возможно, этот эффект объясняется тем, что тиамин снижает проводимость натриевых каналов, при этом габапентиноиды блокируют субъединицу $\alpha 2\delta$ кальциевых каналов в чувствительных нейронах в состояниях гипервозбудимости.

6. ВЫВОДЫ И ДАЛЬНЕЙШИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Учитывая возникающую концепцию смешанной боли, необходимо установить новые терапевтические подходы, включающие несколько мишеней, синергию между обезболивающими средствами и различные механизмы действия для контроля ноцицепции. В таком случае клинические и животные модели (*in vivo* и *in vitro*) дают доказательства значимой роли витаминов В при применении отдельно или в сочетании при разных болевых синдромах.

Показано, что тиамин, пиридоксин и кобаламин регулируют несколько посредников воспаления в моделях ноцицептивной боли. Кроме того, получено доказательство роли этих витаминов в ускорении восстановления нервов и их функции. Действительно, описано, что такое восстановление связано с улучшением проведения по нервам и снижением эктопических разрядов в периферических нервах после повреждения (специфический механизм, связанный с кобаламином).

Каждый из этих витаминов (витамин В₁, В₆ и В₁₂) оказывает индивидуальное действие на несколько путей боли и метаболических функций. В частности, витамин В₁ особенно полезен в связи с его функцией как кофактора в энергетическом метаболизме и антиоксидантными свойствами, следовательно, он на-

Таблица 2. Обезболивающие эффекты сочетания витаминов группы В в экспериментах с моделированием боли у животных.

Ссылка	Модель боли (вид животного, возраст)	Тип боли	Вмешательство	Контроль	Основные результаты
[126]	Болевое раздражение подушечки задней лапы кошки теплом (н/у, 1–2 года)	Ноцицептивная	Комбинация тиамина (100 мг), пиридоксина (100 мг) и цианокобаламина (1 мг), в/в или и/т (в разведении 1:10 или 1:100)	Физиологический раствор	Значительное зависимое от дозы подавление вызванных электрофизиологических реакций в нейронах дорсального рога
[145]	Индукцированная каррагенином гипералгезия у крыс, вызванная бензохиноном, испытание с горячей пластиной, горячей спиралью, сжатием хвоста (крысы Вистар WI-AF/Нан, 10–12 нед.)	Ноцицептивная	Сочетание тиамина и пиридоксина (167–667 мг/кг) и цианокобаламина (33–167 мг/кг п/к и 0,3–1,7 мг/кг в/б)	н/п (о контроле не сообщается)	Сочетание витаминов В оказывало антиноцицептивное действие при высочайшей дозе, животные меньше извивались от боли
[132]	Супрамаксимальная электрическая стимуляция афферентных С-волокон икроножного нерва крыс (Спраг-Дуули/ SIV, 7–15 нед.)	Ноцицептивная и Нейропатическая	Комбинация тиамина, пиридоксина и цианокобаламина (ЭД50 составила 4,6 мг/кг через 100 мин. после инъекции, в/б)	Пиридоксин, в/б инъекция	Сочетание витаминов В и монотерапия В ₆ снижали ноцицептивные реакции в нейронах таламуса
[146]	Испытание с введением уксусной кислоты мышам (NMRI, 3,5–4 нед.)	Воспалительная (висцеральная)	Сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина (описано в высоких дозах в течение 7 дней), внутрь	Сочетание тиамина и пиридоксина, внутрь	Добавление цианокобаламина к сочетанию тиамина и пиридоксина приводило к усилению антиноцицептивного действия
[147]	Сокращения брюшной стенки, вызванные уксусной кислотой, у мышей Испытание с горячей пластиной у мышей Отек задней лапы мышей, вызванный формальдегидом (Свисс, 3–8 нед.)	Ноцицептивная и воспалительная	Сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина (20–200 мг/кг, в/б или внутрь) и монотерапия каждым витамином: В ₁ и В ₆ (50–200 мг/кг, в/б) и рибофлавином (3–100 мг/кг, в/б), в/б, п/к или внутрь	Физиологический раствор, налоксон (10 мг/кг, в/б)	Сочетание витаминов В, а также В ₁ и В ₆ отдельно оказывали антиноцицептивное действие в испытании с уксусной кислотой. Сочетание витаминов В частично снижало индуцированный формальдегидом отек, но не подавляло реакцию при испытании с горячей пластиной
[10]	Сдавливание ганглиев спинного мозга или наложение свободной лигатуры на седалищный нерв крыс (Спраг-Дуули, 5,5–7 нед.)	Нейропатическая	Сочетание тиамина (5, 10, 33 и 100 мг/кг), пиридоксина (33 и 100 мг/кг) и цианокобаламина (0,5 и 2 мг/кг) в течение 1 и 2 недель, в/б	Физиологический раствор	Витамины В ₁ , В ₆ и В ₁₂ в высоких дозах снижают оценки боли и термическую гипералгезию. Влияния на механическую гипералгезию не обнаружено.
[148]	Испытание с формалином на крысах с сахарным диабетом, индуцированным стрептозоцином, и диабетической нейропатией (Спраг-Дуули, 6–8 нед.)	Нейропатическая и воспалительная	Сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в течение 7–9 дней (высокая доза составила В ₁ : В ₆ : В ₁₂ 180:180:1,8 мг/кг п/к)	н/п (о контроле не сообщается)	Витамины группы В снижали тактильную аллодинию и вызванную формалином гипералгезию в зависимости от дозы и улучшали скорость проведения по чувствительному нерву.
[144]	Механическое и термическое раздражение у крыс с болью в результате диабетической невропатии, индуцированной стрептозоцином (Спраг-Дуули, 5,5–7 нед.)	Нейропатическая	Сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина (В ₁ /В ₆ /В ₁₂ = 100/100/2 мг/кг) в/б в сутки в течение 7 дней.	Группа плацебо получала цитратный буфер	Витамины группы В снижали механическую аллодинию и/или температурную гипералгезию. Снижение количества воспалительных цитокинов в спинном мозге и активности P2X3 и TRPV1 в ГДК.

Сокращения: в/б: внутривнутрибрюшинно; и/т: интратекально; н/п: неприменимо, н/у: не указано; п/к: подкожно; нед.: неделя.

Таблица 3. Синергическое действие витаминов В с известными обезболивающими средствами при моделировании боли у животных.

Ссылка	Модель боли (вид животного, возраст)	Тип боли	Вмешательство	Контроль	Основные результаты
[154]	В/С инъекция 50 мл 30 % мочевой кислоты в правую заднюю конечность крыс для моделирования функционального нарушения, вызванного болью (крысы Вистар, 4,8–5,5 нед.)	Воспалительная	Сочетание тиамина (100 мг/кг, пиридоксина (100 мг/кг) и цианокобаламина (1 мг/кг с диклофенаком (1,8 мг/кг) внутрь	Физиологический раствор, только диклофенак, тиамин + диклофенак, пиридоксин + диклофенак	Сочетание витаминов В, а также один В ₁₂ значительно усиливали антиноцицептивное действие диклофенака в зависимости от дозы. При использовании витаминов В без диклофенака антиноцицептивного действия не обнаружено.
[155]	50 мкл 1 % раствора формалина, чтобы индуцировать дергающиеся движения правой задней конечности крыс (крысы Вистар, 6–7 нед.)	Воспалительная	Сочетание В ₁ + В ₆ + В ₁₂ (32–178 мг/кг) тиамин (100 мг/кг), пиридоксина (100 мг/кг) и цианокобаламина (1 мг/кг) с диклофенаком (0,31–316 мг/кг), внутрь	Физиологический раствор, только диклофенак	Сочетание витаминов В снижало дергающиеся движения конечности в зависимости от дозы. Совместное введение витаминов В и диклофенака усиливало антиноцицептивное действие по сравнению с только диклофенаком.
[156]	Размозжение большеберцового нерва у крыс Холодовая аллодиния у крыс Механическая аллодиния у крыс (крысы Вистар, 5,2–5,8 нед.)	Нейропатическая	Цианокобаламин (50, 100 и 200 мг/кг) с диклофенаком (2 мг/кг), в/б 10 дней подряд после операции	Физиологический раствор, только диклофенак	В ₁₂ и диклофенак при монотерапии показали антиаллодиническое действие, более выраженное при совместном введении диклофенака и В ₁₂ .
[48]	50 мкл 1 % формалина, чтобы вызвать дергающиеся движения задних конечностей крыс (крысы Вистар, 7–8 нед.)	Воспалительная	Сочетание тиамина (100 мг/кг), пиридоксина (100 мг/кг) и цианокобаламина (1 или 5 мг/кг) с кеторолаком (32–10 мг/кг), внутрь	Физиологический раствор (4 мг/кг), только кеторолак	Сочетание витаминов В снижало интенсивность дергающихся движений в зависимости от дозы. Выявленное синергическое действие при совместном введении кеторолака с тиамин, пиридоксин и цианокобаламином
[157]	Тугое лигирование левого L5 и L6 спинномозгового нерва у крыс (Вистар, 6–7 нед.)	Нейропатическая	Сочетание тиамин, пиридоксина и цианокобаламина (75–600 мг/кг 100:100:1, соответственно), с габапентином (30–300 мг/кг) и без, внутрь	Физиологический раствор, только габапентин	Сочетание витаминов В снижало тактильную аллодинию в зависимости от дозы, эффект был более выраженным при совместном введении витаминов В и габапентина
[158]	Тугое лигирование левого спинномозгового нерва L5 и L6 у крыс (Вистар, 6–7 нед.)	Нейропатическая	Сочетание тиамин (75–600 мг/кг), пиридоксина (75–600 мг/кг) и цианокобаламина (0,75–6 мг/кг) отдельно или тиамин и цианокобаламин в сочетании с дексаметазоном и без (4–32 мг/кг), п/к	Физиологический раствор (4 мг/кг), морфин (1–3 мг/кг п/к) и диклофенак (1–10 мг/кг п/к) в качестве отрицательного контроля, габапентин (10–300 мг/кг внутрь) в качестве положительного контроля, только дексаметазон	Монотерапия В ₁ , В ₆ и В ₁₂ снижала тактильную аллодинию в зависимости от дозы. При совместном введении В ₁ и В ₁₂ или В ₁ , В ₁₂ и дексаметазона эффект был более выраженным.
[70]	Сдавливание инфраорбитального нерва у крыс (Вистар, 4,8–5,2 нед.)	Нейропатическая	Сочетание тиамин, пиридоксина и цианокобаламина в низких дозах (18, 18 и 1,8 мг/кг, соответственно) или высоких дозах (180, 180 и 18 мг/кг, соответственно) с карбамазепином (3 или 10 мг/кг) или без, п/к на 4-й день после операции	Только карбамазепин	Сочетание витаминов группы В предотвращало температурную гипералгезию. В ₆ и В ₁₂ ослабляли механическую и холодную гипералгезию, соответственно. При совместном введении с карбамазепином эффект был лучше.

Окончание табл. 3.

Ссылка	Модель боли (вид животного, возраст)	Тип боли	Вмешательство	Контроль	Основные результаты
[159]	20 мкг 2 % формалина, чтобы вызвать у мышей реакцию в виде вылизывания задних конечностей, п/к (самки мышей ICR, 5–8 нед.)	Ноцицептивная и воспалительная	Сочетание $B_1 + B_6 + B_{12}$ (30–562 мг/кг) тиамина (30–707 мг/кг), пиридоксина (30–707 мг/кг) и цианокобаламина (1–177 мг/кг) или в форме монотерапии с экстрактом <i>Rhodiola rosea</i> (10–177 мг/кг), в/б	Носитель (0,5 % Твин 80 в 0,9 % физ. растворе) Только экстракт <i>Rhodiola rosea</i>	Сочетание витаминов В показало зависимое от дозы антиноцицептивное действие, которое выражалось в снижении сокращений брюшной стенки и вылизывания в экспериментах на животных. В испытании с горячей пластиной эффекта витаминов В не отмечено.
[127]	Испытание с горячей водой (рывки хвоста) у мышей (мыши ICR, 3–3,5 нед.)	Ноцицептивная	Комбинация тиамина, пиридоксина и цианокобаламина (132/132/2 мг/кг (66/66/1 мг/кг) и (33/33/0,5 мг/кг), в/б раз в сутки, за 15 минут до инъекции морфина	Морфин (10 мг/кг) п/к раз в сутки несколько дней	Сочетание витамина В потенцировало резкое антиноцицептивное действие морфина и снижало антиноцицептивную толерантность к морфину при длительном введении
[152]	В/м введение 50 мкл 2,5 % формалина в правую икроножную мышцу крыс (крысы Вистар, 5,5–6,5 нед.)	Ноцицептивная и воспалительная	Цианокобаламин (1,25, 2,50, 5,00 и 10,00 мг на крысу) с диклофенаком и без (12,5 и 25,00 мг на крысу), инъекция в желудочек мозга	Контрольной группе вводили физиологический раствор в желудочек мозга	Значительное антиноцицептивное действие (снижение количества подергиваний лапы) после комбинированного лечения диклофенаком с витамином B_{12}

Сокращения: в/с: внутрисуставное введение; в/м: внутримышечно; в/б: внутрибрюшинно; н/п: неприменимо; п/к: подкожно; нед.: неделя.

прямую влияет на синтез миелина, нуклеиновых кислот и нейромедиаторов, ключевых факторов антиноцицептивной нервной функции. С другой стороны, витамин B_6 действует как кофермент при синтезе нейромедиаторов, таких как ГАМК, дофамин и серотонин, необходимых для тормозящего контроля в ЦНС. Кроме того, он показал нейропротективный эффект, учитывая его связь с глутаматергической системой. И наконец, витамин B_{12} играет существенную роль в синтезе миелина, необходимого для регенерации нервов, и, следовательно, может быть важен при нейропатической боли.

Несколько доклинических исследований пролили свет на конкретные механизмы, по которым они оказывают свое защитное и терапевтическое действие на ноцицепторы и различные посредники воспаления. В нескольких исследованиях также утверждается, что если эти три витамина (B_1 , B_6 и B_{12}) используются в сочетании с другими обезболивающими средствами, они могут оказывать аддитивный / синергический эффект, а также способствовать снижению общей потребности в обезболивающих, тем самым снижая побочные явления. В заключение, можно сказать, что эти витамины (B_1 , B_6 и B_{12}) влияют на несколько патофизиологических механизмов боли и, следовательно, могут быть значимы для лечения различных болевых синдромов.

Учитывая, что некоторые эффекты витаминов В в конкретных внутриклеточных путях описаны

на примере моделей повреждения тканей или метаболического стресса, а не непосредственно моделей боли, важно провести исследования, чтобы оценить возможное влияние витаминов группы В на ноцицептивные пути и/или в конкретных типах нейронов. Необходимо подчеркнуть важность понимания механизмов действия этих витаминов, чтобы найти лучший подход к облегчению боли.

В настоящее время имеются высококачественные доказательства, позволяющие рекомендовать сочетание тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в качестве дополнения к обезболивающим средствам пациентам с острой болью в поясничной области. Однако необходимы дальнейшие крупномасштабные клинические исследования, чтобы установить, какой тип сочетания витаминов В полезнее при состояниях, которые часто сопровождаются смешанной болью (например, онкологическая боль, остеоартрит, хроническая послеоперационная боль и т. п.) в соответствии с конкретными механизмами действия и взаимодействием с другими известными обезболивающими средствами, а также доз, длительности лечения и путей введения.

Литература

- Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain*. 2015;16(8):769–80. doi:10.1016/j.jpain.2015.05.002.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–33. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009.

3. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(36):1001–06. doi:10.15585/mmwr.mm6736a2.
4. Blyth FM, March LM, Brnabic AJ, Jorm LR, Williamson M, Cousins MJ. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain.* 2001;89(2–3):127–34. doi:10.1016/s0304-3959(00)00355-9.
5. McQueen KA. Painmanagement: a global perspective. *Br J Anaesth.* 2013;111(5):843–44. doi:10.1093/bja/aet363.
6. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised international association for the study of pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976–82. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939.
7. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a mechanism-based approach to pain diagnosis. *J Pain.* 2016;17(Suppl. 9):T50–69. doi:10.1016/j.jpain.2016.03.001.
8. Junker U. Chronic pain: the “mixed pain concept” as a new rational. *Dtsch Arztebl.* 2004;101(20):A-1393.
9. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emiril D, Fernandez-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(6):1011–1018. doi:10.1080/03007995.2018.1552042.
10. Wang Z-B, Gan Q, Rupert RL, Zeng Y-M, Song X-J. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain.* 2005;114(1–2):266–77.
11. Zhang M, Han W, Zheng J, Meng F, Jiao X, Hu S, et al. Inhibition of hyperpolarization-activated cation current in medium-sized DRG neurons contributed to the antiallodynic effect of methylcobalamin in the rat of a chronic compression of the DRG. *Neural Plast.* 2015;2015:197392. doi:10.1155/2015/197392.
12. Song X-S, Huang Z-J, Song X-J. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology.* 2009;110(2):387–400. doi:10.1097/ALN.0b013e3181942f1e.
13. Dakshinamurti K, Sharma SK, Bonke D. Influence of B vitamins on binding properties of serotonin receptors in the CNS of rats. *Klin Wochenschr.* 1990;68(2):142–45. doi:10.1007/BF01646863.
14. Xu J, Wang W, Zhong XX, Feng Y, Wei X, Liu XG. EXPRESS: methylcobalamin ameliorates neuropathic pain induced by vincristine in rats: effect on loss of peripheral nerve fibers and imbalance of cytokines in the spinal dorsal horn. *Mol Pain.* 2016;12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306413>. doi:10.1177/1744806916657089.
15. Vesely DL. B complex vitamins activate rat guanylate cyclase and increase cyclic GMP levels. *Eur J Clin Invest.* 1985;15(5):258–62. doi:10.1111/j.1365-2362.1985.tb00180.x.
16. Yu CZ, Liu YP, Liu S, Yan M, Hu SJ, Song XJ. Systematic administration of B vitamins attenuates neuropathic hyperalgesia and reduces spinal neuron injury following temporary spinal cord ischaemia in rats. *Eur J Pain.* 2014;18(1):76–85. doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00390.x.
17. Geller M, Oliveira L, Nigri R, Mezitis S, Ribeiro M, Fonseca A, et al. B vitamins for neuropathy and neuropathic pain. *Vitam Miner.* 2017;6(2):161.
18. Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev Dor. São Paulo.* 2016;17(1):52–56. doi:10.5935/1806-0013.20160.
19. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernandez AF, Monroy-Maya R, Soto-Rios M, Carrillo-Alarcon L, et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat.* 2012;2012:104782. doi:10.1155/2012/104782.
20. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B vitamins in the nervous system: current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):5–13. doi:10.1111/cns.13207.
21. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients.* 2016;8(2):68.
22. Zempleni J, Suttie JW, Gregory III JF, Stover PJ. *Handbook of vitamins.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2013.
23. Staff NP, Windebank AJ. Peripheral neuropathy due to vitamin deficiency, toxins, and medications. *Continuum.* 2014;20(5):1293–306. doi:10.1212/01.CON.0000455880.06675.5a.
24. Koike H, Takahashi M, Ohyama K, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Clinicopathologic features of folate-deficiency neuropathy. *Neurology.* 2015;84(10):1026–33. doi:10.1212/WNL.0000000000001343.
25. Chiang EP, Smith DE, Selhub J, Dallal G, Wang YC, Roubenoff R. Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B6. *Arthr Res Ther.* 2005;7(6):R1254–62. doi:10.1186/ar1821.
26. Forster VJ, van Delft FW, Baird SF, Mair S, Skinner R, Halsey C. Drug interactions may be important risk factors for methotrexate neurotoxicity, particularly in pediatric leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(5):1093–96. doi:10.1007/s00280-016-3153-0.
27. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF, Coura GME, Melo ISF, Brito AMS, et al. Thiamine and riboflavin inhibit production of cytokines and increase the anti-inflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete Freund’s adjuvant. *Pharmacol Rep.* 2017;69(5):1036–43. doi:10.1016/j.pharep.2017.04.011.
28. Onk D, Mammadov R, Suleyman B, Cimen FK, Cankaya M, Gul V, et al. The effect of thiamine and its metabolites on peripheral neuropathic pain induced by cisplatin in rats. *Exp Anim.* 2018;67(2):259–69. doi:10.1538/expanim.17-0090.
29. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M, Sarnavazi MS, Etemad L. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice. *Arzneim Forsch.* 2012;62(7):324–29. doi:10.1055/s-0032-1311635.
30. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J.* 2008;12(3):173–78.
31. Theriault O, Poulin H, Thomas GR, Friesen AD, Al-Shaqha WA, Chahine M. Pyridoxal-5’-phosphate (MC-1), a vitamin B6 derivative, inhibits expressed P2X receptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 2014;92(3):189–96. doi:10.1139/cjpp-2013-0404.
32. Alemanno F, Ghisi D, Westermann B, Bettoni A, Fanelli A, La Colla L, et al. The use of vitamin B1 as a perineural adjuvant to middle interscalene block for postoperative analgesia after shoulder surgery. *Acta Biomed.* 2016;87(1):22–27.
33. Barroso AB, Lima V, Guzzo GC, Moraes RA, Vasconcelos MC, Bezerra MM, et al. Efficacy and safety of combined piroxicam, dexamethasone, orphanadrine, and cyanocobalamin treatment in mandibular molar surgery. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(9):1241–47. doi:10.1590/s0100-879(200600900012).
34. Bernstein AL, Dinesen JS. Brief communication: effect of pharmacologic doses of vitamin B6 on carpal tunnel syndrome, electroencephalographic results, and pain. *J Am Coll Nutr.* 1993;12(1):73–76. doi:10.1080/07315724.1993.10718286.
35. Chiu CK, Low TH, Tey YS, Singh VA, Shong HK. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Sing Med J.* 2011;52(12):868–73.
36. Dongre YU, Swami OC. Sustained-release pregabalin with methylcobalamin in neuropathic pain: an Indian real-life experience. *Int J Gen Med.* 2013;6:413–17. doi:10.2147/IJGM.S45271.
37. Garza AF, Monroy-Maya R, Soto-Rios M, Reyes-Garcia G, Carrillo-Alarcon L, Ponce-Monter H, et al. A pilot study of the effect of diclofenac with B vitamins for the treatment of acute pain following lower-limb fracture and surgery. *Proc West Pharmacol Soc.* 2008;51:70–72.
38. Hedaya R. Five herbs plus thiamine reduce pain and improve functional mobility in patients with pain: a pilot study. *Altern Ther Health Med.* 2017;23(1):14–19.
39. Magana-Villa MC, Rocha-Gonzalez HI, Fernandez del Valle-Laisequilla C, Granados-Soto V, Rodriguez-Silverio J, Flores-Murrieta FJ, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. *Drug Res.* 2013;63(6):289–92. doi:10.1055/s-0033-1334963.
40. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2000;4(3):53–58.
41. Talebi M, Andalib S, Bakhti S, Ayromlou H, Aghili A, Talebi A. Effect of vitamin B6 on clinical symptoms and electrodiagnostic results of patients with carpal tunnel syndrome. *Adv Pharm Bull.* 2013;3(2):283–88. doi:10.5681/apb.2013.046.
42. Xu G, Xu S, Cheng C, Xu G, Tang WZ, Xu J. Local administration of methylcobalamin and lidocaine for acute ophthalmic herpetic neuralgia: a single-center randomized controlled trial. *Pain Pract.* 2016;16(7):869–81. doi:10.1111/papr.12328.
43. Maladkar M, Tekchandani C, Dave U. Post-marketing surveillance of fixed dose combination of methylcobalamin, alpha lipoic acid, folic acid, biotin, benfotiamine & vitamin B6-nutripathy for the management of peripheral neuropathy. *J Diabetes Mellitus.* 2014;4(02):124.
44. Xu G, Lv ZW, Xu GX, Tang WZ. Thiamine, cobalamin, locally injected alone or combination for herpetic itching: a single-center randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2014;30(3):269–78. doi:10.1097/AJP.0b013e3182a0e085.
45. Xu G, Xu G, Feng Y, Tang WZ, Lv ZW. Transcutaneous electrical nerve stimulation in combination with cobalamin injection for postherpetic neuralgia: a single-center randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93(4):287–98. doi:10.1097/PHM.0000000000000002.
46. Xu G, Xu S, Tang WZ, Xu G, Cheng C, Xu J. Local injection of methylcobalamin combined with lidocaine for acute herpetic neuralgia. *Pain Med.* 2016;17(3):572–81. doi:10.1093/pm/pnv005.
47. Nunes CP, De Oliveira JM, Mibielli MA, Cohen JC, Nunes FP, Ribeiro M, et al. A double-blind, comparative, placebo-controlled study in two arms of the safety and efficacy of the anti-inflammatory and analgesic action of the association of cyanocobalamin, pyridoxine chlorhydrate, thiamine mononitrate and diclofenac sodium in tablets, in patients with osteoarthritis. *Rev Bras Med.* 2005;62(11):486–91.
48. Medina-Santillan R, Reyes-Garcia G, Rocha-Gonzalez HI, Granados-Soto V. B vitamins increase the analgesic effect of ketorolac in the formalin test in the rat. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004;47:95–99.
49. Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Med.* 2020;21(4):766–81.
50. Stein J, Geisel J, Obeid R. Association between neuropathy and B-vitamins: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Neurol.* 2021 Feb 22. doi:10.1111/ene.14786.
51. Karaganis S, Song X-J. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther.* 2021 Feb 9. doi:10.1111/jcpt.13375.
52. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, Schwieger G, Asbach H, Biermann W, et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol.* 1988;47(5):351–62.

53. Kuhlwein A, Meyer H, Koehler C. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr.* 1990;68(2):107–15.
54. Brüggemann G, Koehler C, Koch E. Results of a double-blind study of diclofenac+ vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr.* 1990;68(2):116–20.
55. Lettko M, Bartoszyk GD. Reduced need for diclofenac with concomitant administration of pyridoxine and other B vitamins: clinical and experimental studies. *Ann NY Acad Sci.* 1990;585:510–12.
56. Tahir Ahmad K, Asher A, Irfan Zafar H. Treatment of acute lumbago; low dose diclofenac sodium with vitamin-B complex compared with diclofenac alone. 2008.
57. Mibielli M, Geller M, Cohen J, Goldberg S, Cohen M, Nunes C, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(11):2589–99.
58. Levin O, Moseikín I. Vitamin B complex (milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *Zhurnal Nevrol Psikhiatrii Imeni SS Korsakova.* 2009;109(10):30–35.
59. Schwiager G, Karl H, Schönhaber E. Relapse prevention of painful vertebral syndrome in follow-up treatment with a combination of vitamins B1, B6, and B12. *Ann NY Acad Sci.* 1990;585:540–42.
60. Pérez-Flores E, Medina-Santillán R, Reyes-García G, Mateos-García E. Combination of diclofenac plus B vitamins in acute pain after tonsillectomy: a pilot study. *Proc West Pharmacol Soc.* 2003;46:88–90.
61. Medina-Santillán R, Pérez-Flores E, Mateos-García E, Reyes-García G, Granados-Soto V, Flores-Murrieta FJ. AB-vitamin mixture reduces the requirements of diclofenac after tonsillectomy: a double-blind study. *Drug Dev Res.* 2005;66(1):36–39.
62. Galván-Montaño A, Reyes-García G, Suárez-Roa MdL, Asbun-Bojalil J. Effective analgesic between acetaminophen+B vitamins vs. acetaminophen in pediatric ambulatory surgery. *Cir Cir.* 2010;78(5):400–09.
63. Khezri MB, Nasseh N, Soltanian G. The comparative preemptive analgesic efficacy of addition of vitamin B complex to gabapentin versus gabapentin alone in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia: a prospective randomized double-blind study. *Medicine.* 2017;96(15):e6545. doi:10.1097/MD.0000000000006545.
64. Mimenza Alvarado A, Aguilar Navarro S. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B1/B12) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Res.* 2016;6(1):1–8.
65. Rizvi A, Ahmad A, Rizvi Z. Efficacy of combination of vitamin B1, B6 and B12 in management of diabetic peripheral neuropathy. *PJMHS.* 2013;7(3):801–04.
66. Rotaru A, Albu CV, Tudorascu DR, Catalin B, Gheonea M, Udristoiu I, et al. Thiocitic acid and vitamin B complex improves clinical signs in diabetic peripheral neuropathy. *Rev Chim.* 2019;70:3614–17.
67. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugaworo D, Basuki M, Haddani H, et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: a 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian J Med Sci.* 2018;9(1):32–40.
68. Alvarado AM, Navarro SA. Complex B vitamins: physiology and therapeutic effect on pain. *Am J Pharmacol Sci.* 2016;4(2):20–27.
69. Itokawa Y, Cooper JR. Ion movements and thiamine. II. The release of the vitamin from membrane fragments. *Biochim Biophys Acta.* 1970;196(2):274–84. doi:10.1016/0005-2736(70)90015-5.
70. Kopruszinski CM, Reis RC, Bressan E, Reeh PW, Chichorro JG. Vitamin B complex attenuated heat hyperalgesia following infraorbital nerve constriction in rats and reduced capsaicin in vivo and in vitro effects. *Eur J Pharmacol.* 2015;762:326–32. doi:10.1016/j.ejphar.2015.05.063.
71. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain. *Pain Phys.* 2019;22(1):E45–E52.
72. Zylka MJ. Pain-relieving prospects for adenosine receptors and ectonucleotidases. *Trends Mol Med.* 2011;17(4):188–96. doi:10.1016/j.molmed.2010.12.006.
73. Hurt JK, Coleman JL, Fitzpatrick BJ, Taylor-Blake B, Bridges AS, Vihko P, et al. Prostatic acid phosphatase is required for the antinociceptive effects of thiamine and benfotiamine. *PLoS One.* 2012;7(10):e48562. doi:10.1371/journal.pone.0048562.
74. Taylor-Blake B, Zylka MJ. Prostatic acid phosphatase is expressed in peptidergic and nonpeptidergic nociceptive neurons of mice and rats. *PLoS One.* 2010;5(11):e8674. doi:10.1371/journal.pone.0008674.
75. Zylka MJ, Sowa NA, Taylor-Blake B, Twomey MA, Herrala A, Voikar V, et al. Prostatic acid phosphatase is an ectonucleotidase and suppresses pain by generating adenosine. *Neuron.* 2008;60(1):111–22. doi:10.1016/j.neuron.2008.08.024.
76. Zimmerman M, Bartoszyk GD, Bonke D, Jurna I, Wild A. Antinociceptive properties of pyridoxine. Neurophysiological and behavioral findings. *Ann NY Acad Sci.* 1990;585:219–30. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb28055.x.
77. Jain SK, Lim G. Pyridoxine and pyridoxamine inhibits superoxide radicals and prevents lipid peroxidation, protein glycosylation, and (Na⁺+K⁺)-ATPase activity reduction in high glucose-treated human erythrocytes. *Free Radic Biol Med.* 2001;30(3):232–37. doi:10.1016/s0891-5849(00)00462-7.
78. Kannan K, Jain SK. Effect of vitamin B6 on oxygen radicals, mitochondrial membrane potential, and lipid peroxidation in H2O2-treated U937 monocytes. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(4):423–28. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2003.09.012.
79. Reyes-García JG, Medina-Santillán R, Flores-Murrieta FJ, Caram-Salas NL, Granados-Soto V. Analgesic effects of B vitamins. *Curr Top Pharmacol.* 2006;10(1):1–31.
80. Mascolo E, Verni F. Vitamin B6 and diabetes: relationship and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020;21:10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32456137>. doi:10.3390/ijms21103669.
81. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:365–91. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183717.
82. Bennett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA receptor. *J Pain Symp Manage.* 2000;19(Suppl. 1):S2–S6. doi:10.1016/s0885-3924(99)00120-7.
83. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology.* 2018;129(2):343–66. doi:10.1097/ALN.000000000000130.
84. Huang Y, Su L, Wu J. Pyridoxine supplementation improves the activity of recombinant glutamate decarboxylase and the enzymatic production of gamma-aminobutyric acid. *PLoS One.* 2016;11(7):e0157466. doi:10.1371/journal.pone.0157466.
85. Yang TT, Wang SJ. Pyridoxine inhibits depolarization-evoked glutamate release in nerve terminals from rat cerebral cortex: a possible neuroprotective mechanism? *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;331(1):244–54. doi:10.1124/jpet.109.155176.
86. Jarvis MF. Contributions of P2X3 homomeric and heteromeric channels to acute and chronic pain. *Expert Opin Ther Targets.* 2003;7(4):513–22. doi:10.1517/14728222.7.4.513.
87. Zheng JH, Chen J. Modulatory roles of the adenosine triphosphate P2x-purinoceptor in generation of the persistent nociception induced by subcutaneous bee venom injection in the conscious rat. *Neurosci Lett.* 2000;278(1–2):41–44. doi:10.1016/s0304-3940(99)00896-4.
88. Brown SG, Kim YC, Kim SA, Jacobson KA, Burnstock G, King BF. Actions of a series of PPADS analogs at P2X1 and P2X3 receptors. *Drug Dev Res.* 2001;53(4):281–91. doi:10.1002/ddr.1197.
89. North RA, Jarvis MF. P2x receptors as drug targets. *Mol Pharmacol.* 2013;83(4):759–69. doi:10.1124/mol.112.083758.
90. Aufiero E, Stitik TP, Foye PM, Chen B. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review. *Nutr Rev.* 2004;62(3):96–104. doi:10.1111/j.1753-4887.2004.tb00030.x.
91. Aydin Köker S, Gözmen S, Demirağ B, Ünalp A, Karapinar TH, Oymak Y, et al. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience. *Neurol Sci.* 2021;42(9):3681–86. doi:10.1007/s10072-020-04970-w.
92. Vrolijk MF, Opperhuizen A, Jansen EHJM, Hageman GJ, Bast A, Haenen GRMM. The vitamin B6 paradox: supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B6 function. *Toxicology.* 2017;44:206–12. doi:10.1016/j.tiv.2017.07.009.
93. Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on safety profiles of vitamins B1, B6, and B12: a narrative review. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:1275–88. doi:10.2147/TCRM.S274122.
94. Suzuki K, Tanaka H, Ebara M, Uto K, Matsuoka H, Nishimoto S, et al. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model. *Acta Biomater.* 2017;53:250–59. doi:10.1016/j.actbio.2017.02.004.
95. Okada K, Tanaka H, Temporin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Exp Neurol.* 2010;222(2):191–203. doi:10.1016/j.expneurol.2009.12.017.
96. Tamaddonfard E, Farshid AA, Samadi F, Eghdami K. Effect of vitamin B12 on functional recovery and histopathologic changes of tibial nerve-crushed rats. *Drug Res.* 2014;64(9):470–5. doi:10.1055/s-0033-1363219.
97. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast.* 2013;2013:424651. doi:10.1155/2013/424651.
98. Pfohl-Leschkowicz A, Keith G, Dirheimer G. Effect of cobalamin derivatives on in vitro enzymatic DNA methylation: methylcobalamin can act as a methyl donor. *Biochemistry.* 1991;30(32):8045–51. doi:10.1021/bi00246a024.
99. Sonobe M, Yasuda H, Hatanaka I, Terada M, Yamashita M, Kikkawa R, et al. Methylcobalamin improves nerve conduction in streptozotocin-diabetic rats without affecting sorbitol and myo-inositol contents of sciatic nerve. *Horm Metab Res.* 1988;20(11):717–18. doi:10.1055/s-2007-1010925.
100. Ishihara H, Yoneda M, Yamamoto W. Efficacy of intravenous administration of methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy. *Med Consult Remed.* 1992;29(1):1720–25.
101. Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, Suzuki M, Miyajima K, Fukutake T, et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Int Med.* 1999;38(6):472–75. doi:10.2169/internalmedicine.38.472.
102. Watanabe T, Kaji R, Oka N, Bara W, Kimura J. Ultrahigh dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci.* 1994;122(2):140–43. doi:10.1016/0022-510x(94)90290-9.
103. Jacobs AM, Cheng D. Management of diabetic smallfiber neuropathy with combination L-methylfolate, methylcobalamin, and pyridoxal 5'-phosphate. *Rev Neurol Dis.* 2011;8(1–2):39–47.
104. Scalabrino G, Tredici G, Buccellato FR, Manfredi A. Further evidence for the involvement of epidermal growth factor in the signaling pathway of vitamin B12 (cobalamin) in the rat central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000;59(9):808–14. doi:10.1093/jnen/59.9.808.
105. Hong L, Zhang J, Shen J. Clinical efficacy of different doses of lipo-prostaglandin E1 in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Compl.* 2015;29(8):1283–86. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.08.001.
106. Sun H, Yang T, Li Q, Zhu Z, Wang L, Bai G, et al. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci.* 2012;8(5):924–30. doi:10.5114/aoms.2012.31623.

107. Imtiaz M, Begum N, Ali T, Gomes RR, Saha S, Tasfi RF, et al. Pain & inflammation: effects of short term daily administration of vitamin B12 & folic acid in long evans rats. *Bangl Crit Care J*. 2016;4(1):33–37.
108. Atsuta Y. The study of generating and suppressive factors of ectopic firing in the lumbar dorsal root using an in vitro model. *Rinsho Seikei Geka*. 1994;29(4):441–448.
109. Chaplan SR, Guo HQ, Lee DH, Luo L, Liu C, Kuei C, et al. Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain. *J Neurosci*. 2003;23(4):1169–78.
110. Schloss J, Colosimo M. B vitamin complex and chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(12):76. doi:10.1007/s11912-017-0636-z.
111. Julian T, Syyed R, Glasgow N, Angelopoulou E, Zis P. B12 as a treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(8):E2221. doi:10.3390/nu12082221.
112. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singap Med J*. 2016;57(2):55–59. doi:10.11622/smedj.2016027.
113. Schmidtko A, Tegeder I, Geisslinger G. No NO, no pain? The role of nitric oxide and cGMP in spinal pain processing. *Trends Neurosci*. 2009;32(6):339–46. doi:10.1016/j.tins.2009.01.010.
114. Laurido C, Hernandez A, Constandil L, Pellissier T. Nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase are involved in spinal cord wind-up activity of monoarthritic, but not of normal rats. *Neurosci Lett*. 2003;352(1):64–66. doi:10.1016/j.neulet.2003.08.014.
115. Abacioglu N, Tunçtan B, Cakici I, Akbulut E, Uludag O, Kanzik I. The role of L-arginine/nitric oxide pathway in the antinociceptive activity of pyridoxine in mouse. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(10):832–38. doi:10.1055/s-0031-1300122.
116. Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R, Teran-Rosales F, Castillo-Henkel C, Vidal-Cantu GC, Caram-Salas NL, et al. B vitamins increase the anti-hyperalgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2002;45:147–49.
117. Sanchez-Ramirez GM, Caram-Salas NL, Rocha-Gonzalez HI, Vidal-Cantu GC, Medina-Santillan R, Reyes-Garcia G, et al. Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 2006;530(1–2):48–53. doi:10.1016/j.ejphar.2005.11.016.
118. Song XJ, Wang ZB. Activation of cGMP-PKG signaling pathway mediates thiamine induced-inhibition of thermal hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Ann Meet Profess Res Sci Exp Biol*. 2003;439:7.
119. Huang ZJ, Li HC, Liu S, Song XJ. Activation of cGMP/PKG signaling pathway contributes to neuronal hyperexcitability and hyperalgesia after in vivo prolonged compression or in vitro acute dissociation of dorsal root ganglion in rats. *Sheng Li Xue Bao*. 2012;64(5):563–76.
120. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med*. 2003;9(3):294–99. doi:10.1038/nm834.
121. Souza AL, Moreira FA, Almeida KR, Bertollo CM, Costa KA, Coelho MM. In vivo evidence for a role of protein kinase C in peripheral nociceptive processing. *Br J Pharmacol*. 2002;135(1):239–47. doi:10.1038/sj.bjpp.0704434.
122. Yajima Y, Narita M, Shimamura M, Narita M, Kubota C, Suzuki T. Differential involvement of spinal protein kinase C and protein kinase A in neuropathic and inflammatory pain in mice. *Brain Res*. 2003;992(2):288–93. doi:10.1016/j.brainres.2003.08.042.
123. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes*. 2003;52(8):2110–20. doi:10.2337/diabetes.52.8.2110.
124. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharm Ther*. 2005;43(2):71–77. doi:10.5414/cpp43071.
125. Winkler G, Pal B, Nagybeganyi E, Ory I, Porochnev M, Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(3):220–24. doi:10.1055/s-0031-1300405.
126. Fu QG, Carstens E, Stelzer B, Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neurosci Lett*. 1988;95(1–3):192–97. doi:10.1016/0304-3940(88)90655-6.
127. Deng XT, Han Y, Liu WT, Song XJ. B vitamins potentiate acute morphine antinociception and attenuate the development of tolerance to chronic morphine in mice. *Pain Med*. 2017;18(10):1961–74. doi:10.1093/pm/pnw358.
128. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*. 1969;164(3878):444–45. doi:10.1126/science.164.3878.444.
129. Fields HL, Bry J, Hentall I, Zorman G. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci*. 1983;3(12):2545–52.
130. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3779–87. doi:10.1172/JCI43766.
131. Nava-Mesa MO, Aispuru Lanche GR. [Role of B vitamins, thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in back pain and other musculoskeletal conditions: a narrative review]. *Semergen*. 2021 Apr 14. doi:10.1016/j.semerng.2021.01.010.
132. Jurna I, Carlsson KH, Komen W, Bonke D. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol. *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):129–35. doi:10.1007/BF01646861.
133. Jurna I. [Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins]. *Schmerz*. 1998;12(2):136–41. doi:10.1007/s004829800054.
134. Hartvig P, Lindner KJ, Bjurling P, Laengstrom B, Tedroff J. Pyridoxine effect on synthesis rate of serotonin in the monkey brain measured with positron emission tomography. *J Neural Transm Gen Sect*. 1995;102(2):91–97. doi:10.1007/BF01276505.
135. Paulose CS, Dakshinamurti K, Packer S, Stephens NL. Sympathetic stimulation and hypertension in the pyridoxine-deficient adult rat. *Hypertension*. 1988;11(4):387–91. doi:10.1161/01.hyp.11.4.387.
136. Dakshinamurti K, Singer WD, Paterson JA. Effect of pyridoxine deficiency in the neuronally mature rat. *Int J Vitam Nutr Res*. 1987;57(2):161–67.
137. Viswanathan M, Paulose CS, Lal KJ, Sharma SK, Dakshinamurti K. Alterations in brainstem alpha 2 adrenoceptor activity in pyridoxine-deficient rat model of hypertension. *Neurosci Lett*. 1990;111(1–2):201–205. doi:10.1016/0304-3940(90)90368-j.
138. Dimpfel W, Spuler M, Bonke D. Influence of repeated vitamin B administration on the frequency pattern analysed from rat brain electrical activity (Tele-Stereo-EEG). *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):136–41. doi:10.1007/BF01646862.
139. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol*. 2006;80(2):53–83. doi:10.1016/j.pneurobio.2006.08.001.
140. Loder C, Allawi J, Horrobin DF. Treatment of multiple sclerosis with lofepramine, L-phenylalanine and vitamin B(12): mechanism of action and clinical importance: roles of the locus coeruleus and central noradrenergic systems. *Med Hypotheses*. 2002;59(5):594–602. doi:10.1016/s0306-9877(02)00261-x.
141. Baumeister FA, Gsell W, Shin YS, Egger J. Glutamate in pyridoxine-dependent epilepsy: neurotoxic glutamate concentration in the cerebrospinal fluid and its normalization by pyridoxine. *Pediatrics*. 1994;94(3):318–21.
142. Lin Y, Desbois A, Jiang S, Hou ST. Group B vitamins protect murine cerebellar granule cells from glutamate/NMDA toxicity. *Neuroreport*. 2004;15(14):2241–44. doi:10.1097/00001756-200410050-00020.
143. Kaneda K, Kikuchi M, Kashii S, Honda Y, Maeda T, Kaneko S, et al. Effects of B vitamins on glutamate-induced neurotoxicity in retinal cultures. *Eur J Pharmacol*. 1997;322(2–3):259–64. doi:10.1016/s0014-2999(96)00997-1.
144. He D-D, Gao Y, Wang S, Xie Z, Song X-J. Systematic administration of B vitamins alleviates diabetic pain and inhibits associated expression of P2X3 and TRPV1 in dorsal root ganglion neurons and proinflammatory cytokines in spinal cord in rats. *Pain Res Manag*. 2020;2020:3740162. doi:10.1155/2020/3740162.
145. Bartoszyk GD, Wild A. Antinociceptive effects of pyridoxine, thiamine, and cyanocobalamin in rats. *Ann NY Acad Sci*. 1990;585(1):473–76. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb28079.x.
146. Leuschner J. Antinociceptive properties of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin following repeated oral administration to mice. *Arzneim Forsch*. 1992;42(2):114–15.
147. Franca DS, Souza AL, Almeida KR, Dolabella SS, Martinelli C, Coelho MM. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol*. 2001;421(3):157–64. doi:10.1016/s0014-2999(01)01038-x.
148. Jolivald CG, Mizisin LM, Nelson A, Cunha JM, Ramos KM, Bonke D, et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2009;612(1–3):41–47. doi:10.1016/j.ejphar.2009.04.028.
149. Dakshinamurti K, Sharma SK, Geiger JD. Neuroprotective actions of pyridoxine. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1647(1–2):225–29. doi:10.1016/s1570-9639(03)00054-2.
150. Altun I, Kurutaş EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*. 2016;11(5):842–45. doi:10.4103/1673-5374.177150.
151. Fujii A, Matsumoto H, Yamamoto H. Effect of vitamin B complex on neurotransmission and neurite outgrowth. *Gen Pharmacol*. 1996;27(6):995–1000. doi:10.1016/0306-3623(95)02072-1.
152. Tamaddonfard E, Tamaddonfard S, Cheraghian S. Effects of intracerebroventricular injection of vitamin B12 on formalin-induced muscle pain in rats: role of cyclooxygenase pathway and opioid receptors. *Vet Res Forum*. 2018;9(4):329–35. doi:10.30466/vrf.2018.33104.
153. Liu L, Ma S-H, Xia L-J. The influence of thiamin on the efficacy of pregabalin in rats with spinal nerve ligation (SNL)-induced neuropathic pain. *Neural Res*. 2016;38(8):717–24. doi:10.1080/01616412.2016.1188550.
154. Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R, Teran-Rosales F, Mateos-Garcia E, Castillo-Henkel C. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999;42(2):73–77. doi:10.1016/s1056-8719(00)00045-9.
155. Rocha-Gonzalez HI, Teran-Rosales F, Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R, Granados-Soto V. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2004;47:84–87.
156. Tamaddonfard E, Samadi F, Egdami K. The effects of vitamin B12 and diclofenac and their combination on cold and mechanical allodynia in a neuropathic pain model in rats. *Vet Res Forum*. 2013;4(1):19–24.
157. Reyes-Garcia G, Caram-Salas NL, Medina-Santillan R, Granados-Soto V. Oral administration of B vitamins increases the antiallodynic effect of gabapentin in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2004;47:76–79.
158. Caram-Salas NL, Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R, Granados-Soto V. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone. *Pharmacology*. 2006;77(2):53–62. doi:10.1159/000092643.
159. Montiel-Ruiz RM, Gonzalez-Trujano ME, Deciga-Campos M. Synergistic interactions between the antinociceptive effect of *Rhodiola rosea* extract and B vitamins in the mouse formalin test. *Phytomedicine*. 2013;20(14):1280–87. doi:10.1016/j.phymed.2013.07.006.

Топические формы НПВП с позиции доказательной медицины

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

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

Топические НПВП могут стать препаратами первого выбора в том случае, если требуется снизить риск системного воздействия медикаментов на организм и необходимо непосредственное терапевтическое действие на очаг боли [1].

19,2 млн человек в России имеют заболевания скелетно-мышечной системы, среди которых наиболее распространенными являются неспецифическая боль в спине, остеоартрит и ревматологическая патология околоуставных мягких тканей [1]. Эти заболевания сопровождаются развитием скелетно-мышечной боли, которая является одним из ведущих клинических симптомов и главным направлением обезболивающей и противовоспалительной терапии, так как в патогенезе этого болевого синдрома всегда присутствуют элементы воспалительного процесса.

НПВП — ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ

НПВП являются основной фармакологической группой средств для лечения скелетно-мышечной боли. Это отражено в междисциплинарном консенсусе «Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли» [2] и в клинических рекомендациях по «Рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов», совместно разработанных Ассоциацией ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российской научным медицинским обществом терапевтов, Ассоциацией травматологов-ортопедов России и Российской ассоциацией паллиативной медицины (2018) [1]. Особое внимание в этих официальных руководствах уделяется необходимости рационального выбора НПВП, который должен осуществляться индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, длительности применения и соотношения «риск — польза». Аналогичный индивидуальный подход рекомендован и при выборе оптимальной лекарственной формы НПВП.

ПРЕИМУЩЕСТВА ТОПИЧЕСКИХ ФОРМ НПВП

Практически все НПВП представлены в виде нескольких лекарственных форм — для внутреннего, инъекционного, ректального и наружного применения. По статистике, 75 % пациентов при назначении этого класса препаратов предпочитают локальное нанесение лекарственного средства пероральному приему, так как в этом случае снижается риск развития системных побочных эффектов, улучшается профиль безопасности, и, как следствие, выше комплаенс [1–3].

В недавно опубликованном обзоре Choi E с соавт. (2020) приводятся статистически достоверные данные, подтверждающие, что местные анальгетики являются отличной альтернативой системного обезболивания и неотъемлемой частью мультимодальной анальгезии. Суммарная системная абсорбция НПВП при местном применении составляет всего 3–5 % от перорального, практически полностью предотвращая риск возникновения системных нежелательных явлений, но обеспечивая эффективность, аналогичную пероральному приему [3].

Основное требование к любому топическому агенту — это свойство проникать через наружный слой эпидермиса, так называемый роговой слой, образованный кератиноцитами (рис. 1) [3]. Этот слой функционирует как барьер для защиты низлежащих тканей от обезвоживания, инфекции и химического / механического стресса. Пройдя через этот относительно непроницаемый барьер, препарат получает доступ к кожным ноцицепторам: немиелинизированным Аδ и С-волокнам. Проникновение в роговой слой определяется следующими основными параметрами препарата: коэффициентом распределения масло / вода, размером и поверхностными свойствами. Роговой слой в основном гидрофобный, а эпи-

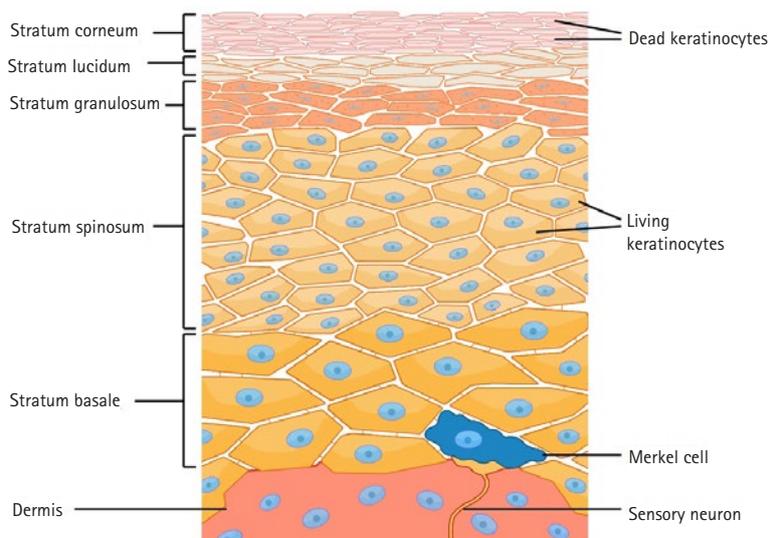


Рис. 1. Схематическое строение кожи. Роговой слой представляет собой наружный слой эпидермиса, образованный плотными уплощенными кератиноцитами. Препарат для местного применения должен пройти через роговой слой эпидермиса, чтобы проявить эффект [3].

дермис преимущественно водный. Следовательно, идеальное средство для местного применения должно иметь низкую молекулярную массу (< 500 Да) и обладать как гидрофобными, так и гидрофильными характеристиками для прохождения через роговой слой и водный слой эпидермиса [3].

ТОПИЧЕСКИЙ ДИКЛОФЕНАК: ОБНОВЛЕННЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ

Диклофенак, неселективный ингибитор циклооксигеназы, одно из наиболее широко применяемых лекарственных средств группы НПВП. Оригинальный (референтный) препарат диклофенака в препаратах линейки Вольтарен является наиболее изученным среди всех НПВП: опубликовано более 3600 статей, посвященных изучению эффективности и безопасности Вольтарена, в клинических исследованиях по его применению приняли участие более 200 тысяч пациентов. Вольтарен зарегистрирован в 140 странах. Он производится в пероральной и инъекционной формах, в виде Эмульгеля для наружного применения, трансдермального пластыря, а также в ректальных суппозиториях.

В 2020 г. Revel F.V., Fayet M. и Hagen M. опубликовали обзор, в котором привели обновленные данные о механизмах действия (рис. 2) и клинической эффективности топического диклофенака у пациентов с остеоартритом [5]. Авторы обосновали предположение, что снижение маркеров воспаления под воздействием местной терапии может быть лучшим предиктором эффективности, чем концентрация в плазме. На основании опубликованных данных можно рекомендовать топический диклофенак как препарат первой линии у пожилых пациентов

с остеоартритом, особенно при наличии сопутствующих заболеваний и факторов риска для развития нежелательных явлений, особенно при использовании высоких доз в течение длительного времени. При полиартикулярном остеоартрите возможно локальное применение топического диклофенака на нескольких суставах одновременно при соблюдении максимальной суточной дозы [5].

СРАВНЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕЛЯ ДИКЛОФЕНАКА 2,23 % ДВА РАЗА В ДЕНЬ И ГЕЛЯ ДИКЛОФЕНАКА 1,16 % 4 РАЗА В ДЕНЬ

В 2022 г. Yin F. с соавт. опубликовали результаты рандомизированного, двойного слепого, многоцентрового исследования [6]. Целью этой работы было сравнение эффективности геля диклофенака диэтиламина (ДДЭА) у пациентов с растяжением связок голеностопного сустава в двух концентрациях с различной кратностью применения — **2,23 % гель ДДЭА два раза в день** и **1,16 % гель ДДЭА 4 раза в день**. В исследовании приняли участие 302 пациента в возрасте от 18 до 75 лет, которые перенесли острое растяжение связок голеностопного сустава I–II степени в течение последних 24 часов и испытывали боль при движении (БПД) не менее 50 мм по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), не получая обезболивающих препаратов течение 24 часов до рандомизации [6].

Первичной конечной точкой эффективности было изменение БПД, по сравнению с исходным уровнем, на 5-й день лечения по оценке пациента с использованием 100-мм ВАШ. Оценки БПД также проводились в дни 1, 3 и 8 (± 1 день) при выполнении манипуля-

Противовоспалительные пути действия топического диклофенака

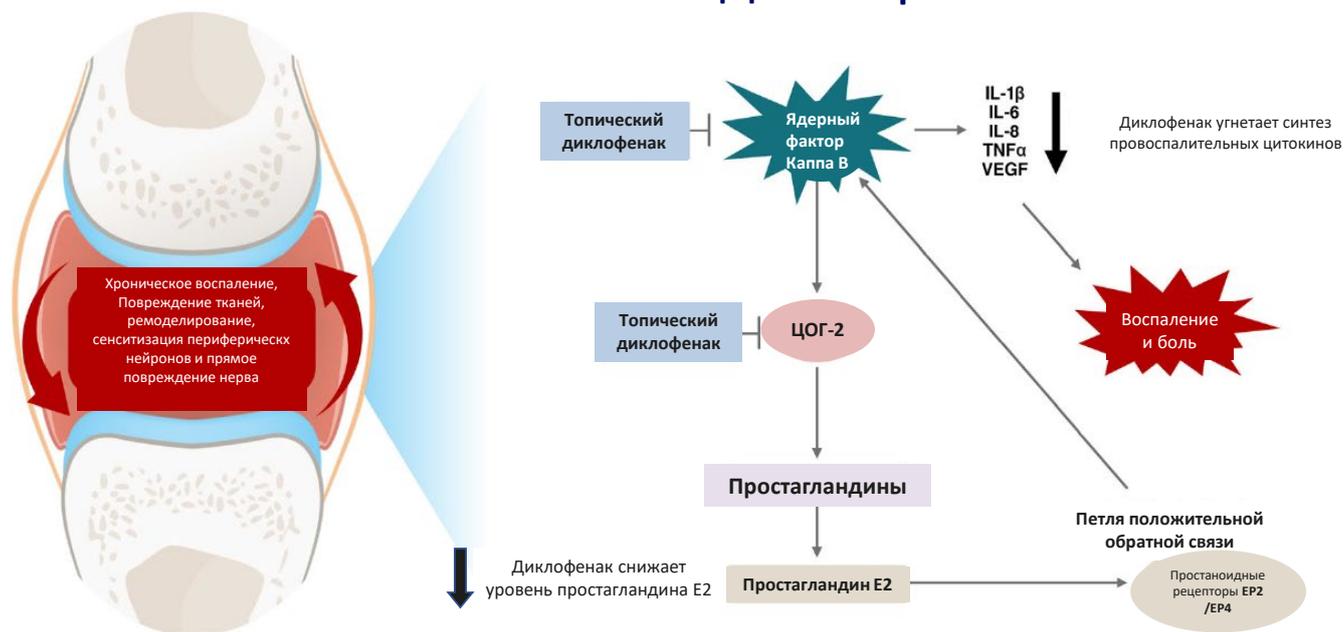


Рис. 2. Топический диклофенак проникает через кожу и далее в синовиальную оболочку, где преимущественно накапливается в воспаленных тканях сустава и снижает уровень простагландина E2 (PGE2) и провоспалительных биомаркеров: фактор некроза опухоли альфа — TNF α , ядерный фактор каппа B — NF- κ B, интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8).

ции на лодыжке, когда испытуемый лежал на ровной горизонтальной поверхности. Вторичные точки эффективности включали: уровень боли, измеренный с помощью калиброванных альгометров на площади 1 см² в центре поврежденной области, оценку функции голеностопного сустава с использованием шкалы Карлсона и выраженность отека голеностопного сустава с использованием метода восьмерки. Пациенты также заполняли дневник боли, оценивая интенсивность боли по 4-балльной шкале (0 = отсутствие боли, до 3 = сильная боль) и спонтанное облегчение боли по 5-балльной шкале (0 = отсутствие облегчения, до 4 = полное облегчение). Измерения проводились непосредственно перед применением первой дозы и каждые 2 часа (\pm 30 минут) в день 1 и день 5, пока пациент не ложился спать. Данные о нежелательных явлениях собирали на протяжении всего исследования и в течение 28 дней после последнего введения исследуемого препарата [6]. Полученные результаты: 95,4 % пациентов завершили исследование. Среднее изменение показателя БПД от исходного уровня до 5-го дня с использованием 100-мм ВАШ составило в группе ДДЭА 2,32 % гель два раза в день — 42,8 мм (19,7 мм); в группе ДДЭА 1,16 % гель четыре раза в день — 43,1 мм (18,1 мм). Статистическая оценка результатов с использованием методов доверительных интервалов (ДИ) при анализе

первичных и вторичных конечных точек подтвердила достоверность полученных данных. Средняя разница значений по методу наименьших квадратов (гель ДДЭА 2,32 % — гель ДДЭА 1,16 %) составила 1,11 мм (95 % ДИ — 3,00, 5,22; $p = 0,595$) при значении верхней границы показателя (5,22 мм). 95 % ДИ был меньше границы эффективности в 13 мм, демонстрируя, что ДДЭА 2,32 % гель два раза в день не уступает ДДЭА 1,16 % гель четыре раза в день [6].

На основании результатов проведенного исследования был сделан вывод о равной обезболивающей эффективности **2,23 % геля ДДЭА два раза в день** и **1,16 % геля ДДЭА 4 раза в день**. ДДЭА 2,32 % при применении два раза в день представляет собой удобную альтернативу ДДЭА 1,16 % с кратностью применения четыре раза в день, обеспечивая выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие при благоприятном профиле безопасности, увеличивая комплаенс (рис. 3) [6].

Согласно результатам исследования гель ДДЭА 2,32 % с кратностью применения два раза в день обеспечивал 12-часовое обезболивание и уменьшение интенсивности боли аналогично таковому у геля ДДЭА 1,16 % с кратностью применения четыре раза в день. Наблюдалась статистически значимая разница между группами в отношении отеков в пользу применения ДДЭА 2,32 % на 5-й и 8-й дни. Оба состава геля ДДЭА заметно улучши-

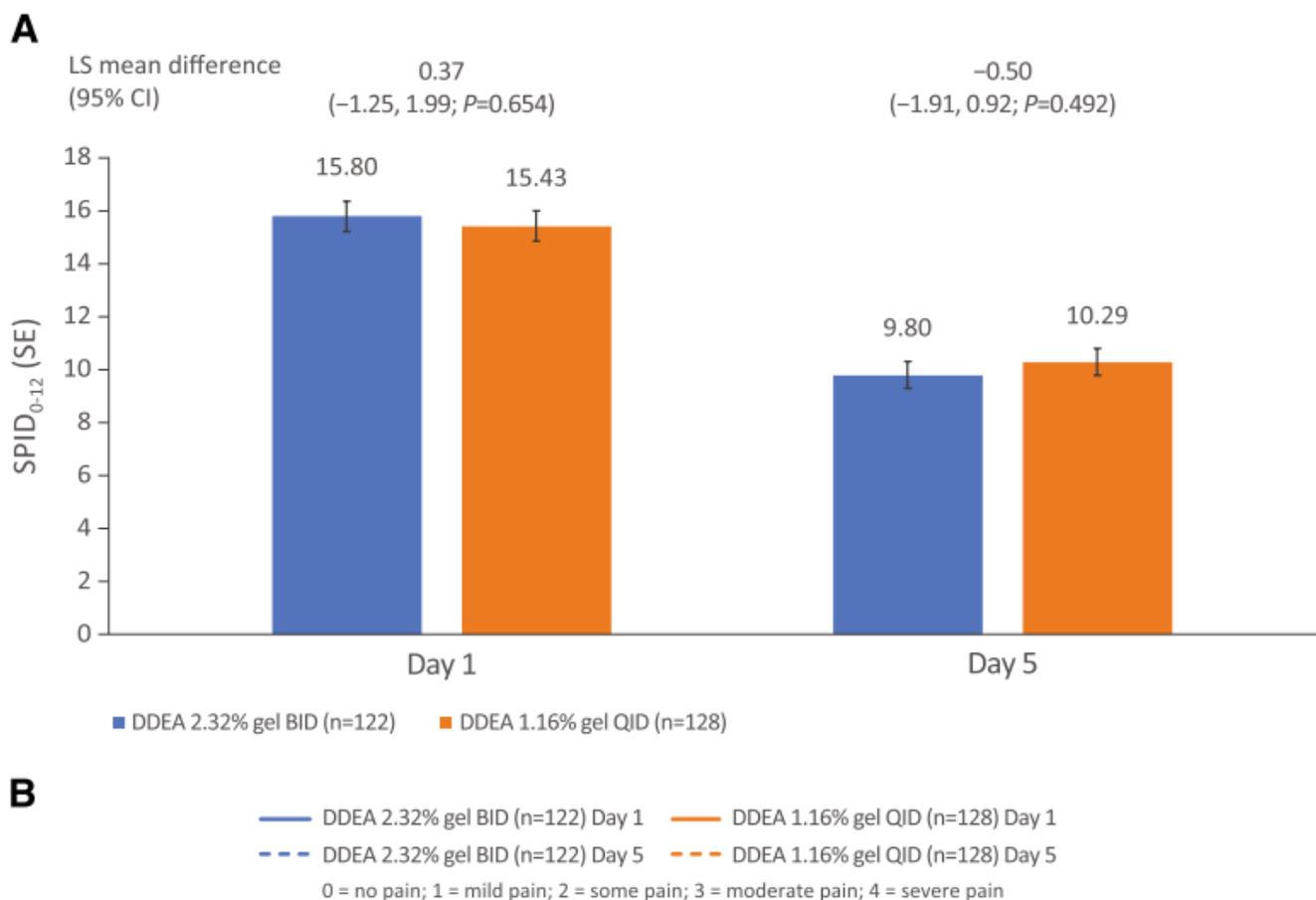


Рис. 3. Показатели интенсивности боли. Сумма различий интенсивности боли в течение 12-часового интервала после первой дозы (SPID0-12) в дни 1 и 5. В Интенсивность боли — оценки в различные моменты времени после введения первой дозы в дни 1 и 5. Интенсивность боли регистрировали в дневнике пациента: 4-балльная шкала (0 = отсутствие боли до 3 = сильная боль). BID — дважды в день; CI — интервал соответствия; DDEA — диклофенак диэтиламин; LS — наименьшие квадраты; QID — четыре раз в день; SD — стандартное отклонение; SE — стандартная ошибка; SPID0-12 — сумма показателей различий интенсивности боли от 0 до 12 часов после первой дозы.

ли показатели БПД, болезненность лодыжки, нарушение функционирования суставов, отек пораженной лодыжки. Для показателя БПД эти изменения начались уже на 1-й день, стали клинически значимыми на 3-й день и продолжали улучшаться на 5-й и 8-й дни.

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПРОНИКНОВЕНИЯ И УДЕРЖАНИЯ В КОЖЕ ПРЕПАРАТОВ ДДЭА 2,23 % (ВОЛЬТАРЕН ЭМУЛЬГЕЛЬ) И ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ 5 %

Результаты фармакологических исследований свидетельствуют о том, что на развитие и сохранение действия препарата влияет не только концентрация активной фармацевтической субстанции, но и ее физико-химические свойства, место и путь введения, присутствующие в составе вспомогательные вещества и ряд других факторов.

В 2021 г. были опубликованы результаты исследования Zolnay P. с соавт., целью которого было сравнить ex

vivo проникновение через кожу и удержание в тканях ДДЭА (Диклофенак, гель 2,32 %) и диклофенака натрия (Диклофенак, гель 5 %). То есть препараты отличались по концентрации активной фармацевтической субстанции и по химическому составу компонентов [7].

У 4 пациентов были взяты образцы кожи брюшной стенки методом пластической хирургии после получения предварительного одобрения Этического комитета хирургического центра Sanus (04.05.2018) и информированного согласия в полном соответствии с Хельсинкской конвенцией. После тщательного удаления подкожной жировой ткани оставшийся образец кожи замачивали в физиологическом солевом растворе, высушивали и хранили при температуре -20°C , а затем брали образцы толщиной 400 мкм с помощью инструмента Acculan3TI (Aescular, США).

В образцы кожи размером примерно $0,5 \times 0,5$ см, всего 6 штук, индивидуально вводили 10 мкг, 50 мкг и 100 мкг активной фармацевтической субстанции (ДДЭА и диклофенака натрия) и инкубировали

Таблица 1. Количество диклофенака, проникшего через кожу, после применения препаратов Диклофенак, гель 2,32 % (Вольтарен Эмульгель), и Диклофенак, гель 5 % [7].

Время (ч)	Диклофенак, гель 2,32 %*	Относительное количество диклофенака по сравнению с Диклофенак, гель 5 %	Диклофенак, гель 5 %*
	количество диклофенака (мкг/см ²)		количество диклофенака (мкг/см ²)
6	0,35 (0,20–0,60)	5,83	0,06 (0,03–0,13)
12	0,81 (0,44–1,47)	8,10	0,10 (0,05–0,18)
18	1,39 (0,98–1,97)	10,69	0,13 (0,09–0,19)
24	1,70 (1,29–2,25)	9,44	0,18 (0,13–0,27)
Среднее относительное количество диклофенака по сравнению с другими препаратами Диклофенак, гель 5 % (все временные точки)	—	8,31	—

* Данные представляют собой средние значения, 95 % ДИ (n = 12)

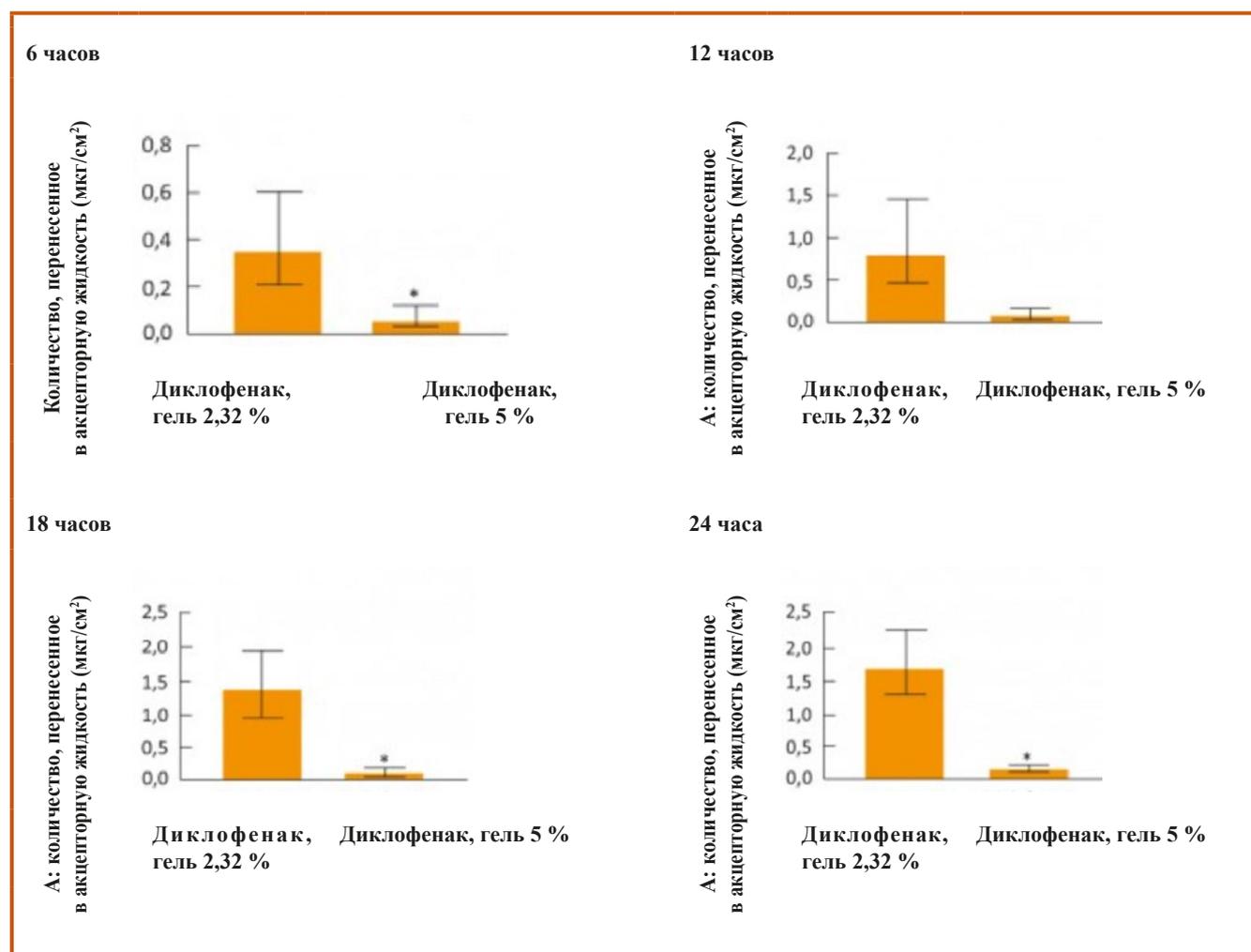


Рис. 4. Проникновение диклофенака через кожу (мкг/см²) для препаратов Диклофенак, гель 2,32 % (Вольтарен Эмульгель), и Диклофенак, гель 5 %, через 6, 12, 18, 24 часа. Данные представляют собой геометрические средние, 95 % ДИ (n = 12). Звездочки указывают на значимую разницу для препарата Диклофенак, гель 2,32 %, p < 0,05 [7].

Таблица 2. Показатели удержания в коже препаратов Диклофенак, гель 2,32 % (Вольтарен Эмульгель), и Диклофенак, гель 5 %. Данные представляют собой геометрические средние и 95 % ДИ (n = 12) [7].

Время (ч)	Диклофенак, гель 2,32 %	Относительное количество диклофенака (мкг/см ²) по сравнению с Диклофенак, гель 5 %	Диклофенак, гель 5 %
	количество диклофенака (мкг/см ²)		количество диклофенака (мкг/см ²)
6	14,74 (13,44–16,16)	2,31	6,39 (5,34–7,63)
12	13,16 (12,08–14,34)	3,46	3,80 (3,18–4,55)
18	13,33 (11,41–15,58)	2,71	4,92 (4,32–5,61)
24	26,94 (24,63–29,46)	2,86	9,41 (7,84–11,30)
Относительное количество диклофенака по сравнению с Диклофенак, гель 5 % (все временные точки)	—	2,81	—

при температуре 32 °С в течение 12 часов. После вымачивания образцов кожи в 1 мл смеси метанола / воды / уксусной кислоты (80:20:0,5 о/о/о) в течение 12 ч, экстракт фильтровали и исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии через различные временные интервалы (6, 12, 18 и 24 ч). Полученные результаты представлены на рис. 4 и табл. 1, 2. [7].

Данное исследование *ex vivo* Zolnay P. с соавт. трансдермального проникновения препарата *диклофенак 2,32 %* (Вольтарен Эмульгель 2 %), по сравнению с гелем *диклофенака 5 %*, достоверно подтвердило, что количество действующего вещества, проникшего через кожу из **диклофенак 2,32 % гель**, было выше по сравнению с гелем *диклофенака 5 %*, во всех временных точках. В среднем, **в 8,31 раз большее проникновение диклофенака было зарегистрировано для препарата Диклофенак, гель 2,32 % (Вольтарен Эмульгель)**, по сравнению с препаратом *Диклофенак, гель 5 %*, за полный 24-часовой период. Такая разница может быть обусловлена инновационной лекарственной формой эмульгель у препарата ДДЭА 2,32 % [7, 8].

После применения препарата *Диклофенак, гель 2,32 %*, количество удержанного диклофенака превышало таковое после применения препарата *Диклофенак, гель 5 %*, во всех исследуемых временных точках (табл. 2). Более высокая степень удержания у препарата *Диклофенак, гель 2,32 %*, по сравнению с препаратом *Диклофенак, гель 5 %*, подтверждает, что первый образует большее депо в коже, обеспечивая тем самым более длительное высвобождение [7, 8].

Полученные данные подтверждают, что ряд параметров лекарственной формы для наружного применения, такие как растворимость, рН, кислотность, тип основы, влияют на проникновение через кожу и высвобождение действующего вещества в целевые ткани.

ФОРМИРОВАНИЕ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО РЕЗЕРВУАРА ПРЕПАРАТА ВОЛЬТАРЕН ЭМУЛЬГЕЛЬ

В 2020 г. была опубликована работа Zhang Q. с соавт., в которой оценивалась проникающая способность действующего вещества из препарата Вольтарен Эмульгель 2 % методом рамановской спектроскопии. Этот метод визуализации позволяет идентифицировать молекулы диклофенака, которые пересекли кожный барьер, собрались в качестве резервуара в области дермо-эпидермального соединения и проникли дальше в нижележащие слои кожи (рис. 5) [10].

Исеченные образцы кожи человека обрабатывали тремя гелями диклофенака для местного применения (гель диклофенака натрия 1 %, Вольтарен Эмульгель 1,16 % и Вольтарен Эмульгель 2,32 %) *ex vivo* и инкубировали при температуре 37 °С в течение 24 часов, а затем исследовали с помощью рамановской микроскопии поперечных микротомированных срезов. Относительную концентрацию диклофенака в слоях кожи рассчитывали как отношение интегральных площадей полос, характерных для диклофенака (~445 см⁻¹) и кожи (Амид I). Индивидуальный алгоритм маскирования гарантировал, что в результирующих изображениях комбинационного рассеяния картировался только специфический для диклофенака сигнал. Неоднородное пространственное распределение диклофенака было четко видно как в эпидермисе, так и в дерме во всех образцах, с заметно более высоким относительным содержанием диклофенака и количеством пикселей выше предела обнаружения в эпидермисе, по сравнению с дермой. Результаты визуализации свидетельствовали о том, что исследуемые гели для местного применения доставляют диклофенак через кожный барьер рогового слоя и формируют депо лекарственного средства, локализованное в эпидермисе. Данные согласуются с более ранними



Данные рамановской спектроскопии позволяют идентифицировать молекулы диклофенака, которые пересекли кожный барьер, собрались в качестве резервуара в области дермо-эпидермального соединения и проникли дальше в нижележащие слои кожи¹

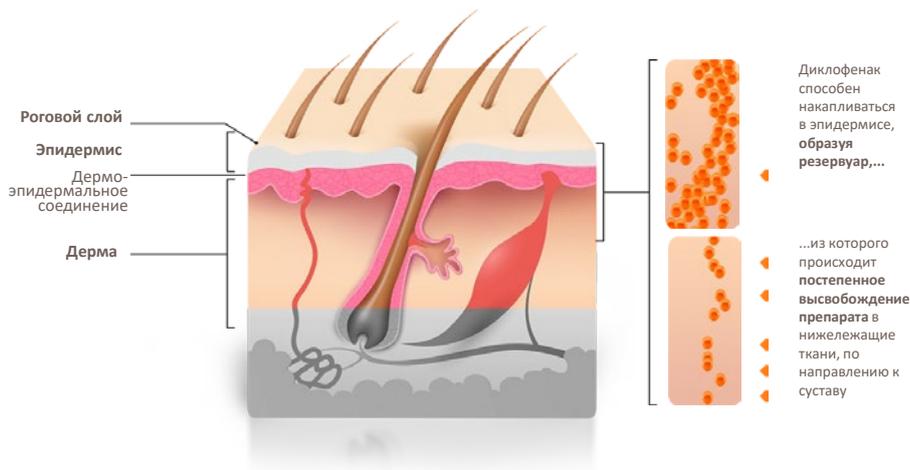


Рис. 5. Визуализация формирования эпидермального резервуара из гелей диклофенака для местного применения с помощью рамановской спектроскопии [10].

клиническими данными о том, что это депо действует как настоящий резервуар и обеспечивает устойчивое высвобождение лекарственного средства [10].

СРАВНЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ 1,16 % ДИКЛОФЕНАКА, 5 % ИБУПРОФЕНА, КОМБИНАЦИИ 5 % ИБУПРОФЕНА С 3 % ЛЕВОМЕНТОЛОМ

В 2019 г. Wade A. с соавт. провели одноцентровое, рандомизированное, слепое, параллельное клиническое исследование [9]. Основной целью исследования было определить время значительного облегчения боли у пациентов с повреждениями мягких тканей, которые получали лечение с использованием: геля ибупрофена 5 %, геля на основе комбинации 5 % ибупрофена и 3 % левоментола и геля 1,16 % диклофенака. Значительное облегчение боли (первичная конечная точка исследования) было определено как снижение на 2 балла по 11-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) оценки боли. В общей сложности 182 пациента с острыми повреждениями мягких тканей приняли участие в исследовании с использованием однократной дозы для оценки эффективности и безопасности трех местных обезболивающих гелей.

Согласно результатам исследования среднее время значительного облегчения боли при применении геля, содержащего комбинацию ибупрофена и левоментола, а также геля, содержащего 1,16 % диклофенака, составило 20 минут, при этом для геля, содержащего 5 % ибупрофена, время облегчения боли составило 25 минут [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

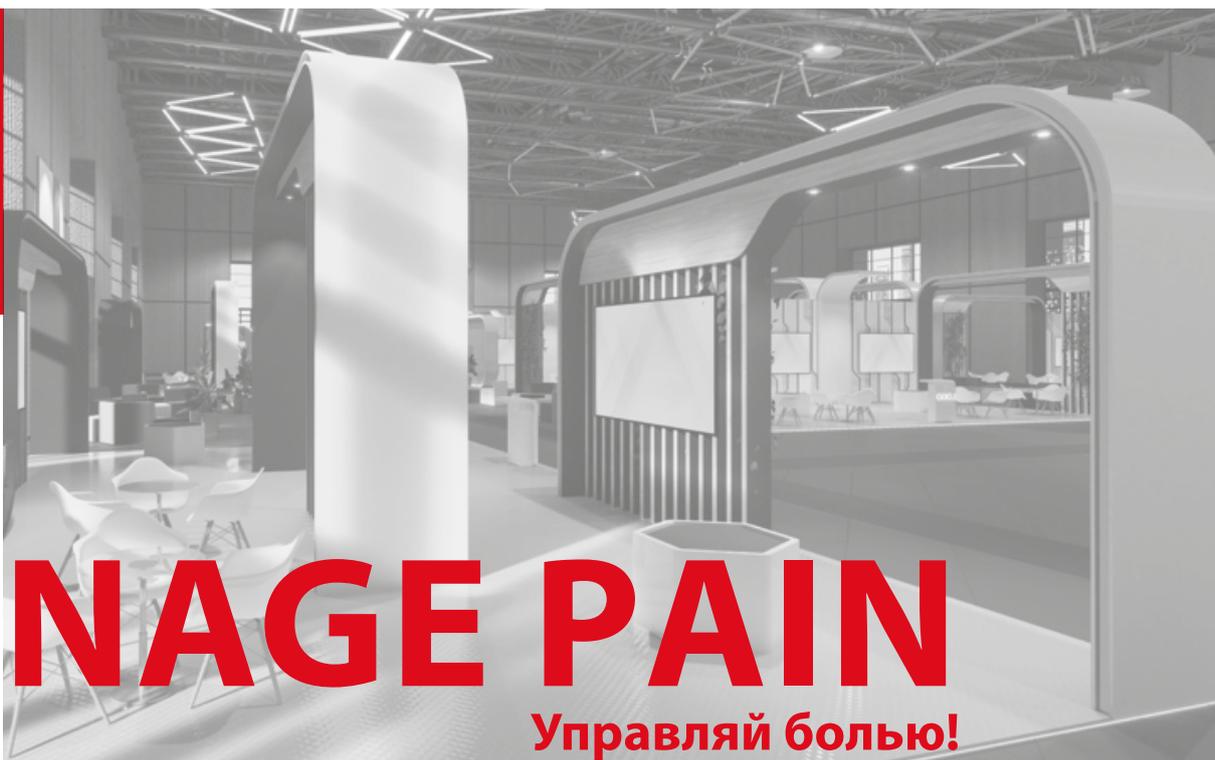
В заключение необходимо отметить, что наиболее востребованным инструментом обезболивающей и противовоспалительной терапии являются НПВП.

Их отличают ясный механизм действия, клинически доказанная эффективность, удобство применения и доступность. Особого внимания заслуживают топические формы диклофенака в лекарственной форме эмульгель, которые имеют ряд несомненных преимуществ, таких как высокий уровень проникновения через кожный барьер, достижение эффективных концентраций активного компонента конкретно в очаге воспаления (периартикулярные ткани, синовиальная ткань и синовиальная жидкость), низкая системная биодоступность менее 6 %, и как следствие, благоприятный профиль безопасности, что особенно важно у коморбидных пациентов пожилого возраста. В ряду представителей топических НПВП наиболее изучены препараты линейки Вольтарен Эмульгель, эффективность и безопасность которых продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях, продолжающихся до настоящего времени, доказывая правомерность рекомендаций для их более широкого клинического применения у пациентов со скелетно-мышечной болью различной этиологии.

Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). Научно-практическая ревматология. 2018, 56 (прил. 1), 1-29.
2. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016(54):3:247–265.
3. Bruyere O., et al. A consensus statement of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45 (4 Suppl): S3–S11.
4. Choi E., Nahm F.S., Han W.K. et al. Topical agents: a thoughtful choice for multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol.* 2020 Oct; 73(5): 384–393.
5. Revel F.B., Fajet M., Hagen M. Topical Diclofenac, an Efficacious Treatment for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Reumatol Ther* (2020) 7:217–236.
6. Yin F., Ma J., Xiao H. et al. Randomized, double-blind, noninferiority study of diclofenac diethylamine 2.32% gel applied twice daily versus diclofenac diethylamine 1.16% gel applied four times daily in patients with acute ankle sprain. *BMC Musculoskeletal Disorders* (2022) 3:1125.
7. Zolnau P. Сравнительное исследование *ex vivo* трансдермального проникновения и удержания в коже препаратов Диклофенак, 2,32 % гель и 5 % гель. *Moegászservi Továbbképző Szemle* (2021), 4 (1).
8. Kopečna M, Kovacik A, Vavrova K. Comparative study of *ex vivo* transdermal permeation and skin retention of diclofenac from Diclofenac 2.32 % gel and Diclofenac 5 % gel. *GSK Data On File.*
9. Wade A.G., Crawford G.M., Young D. Comparison of diclofenac gel, ibuprofen gel, and ibuprofen gel with levomenthol for the topical treatment of pain associated with musculoskeletal injuries. *J Int Med Res.* 2019. DOI: 10.1177/0300060519859146
10. Zhang Q. et al. Visualisation of epidermal reservoir formation from topical diclofenac gels; *J pain Res.* 2020. vol. 31, no. 10, pp. 2762–2773.

XIV Междисциплинарный Международный Конгресс



MANAGE PAIN

Управляй болью!

Глубокоуважаемые Коллеги!

Мы рады пригласить Вас на XIV Междисциплинарный Международный Конгресс «Manage Pain» (Управляй Болью!), который состоится 07-09 ноября 2023 года в Москве гибридном формате, в отеле «Азимут Сити Олимпик», по адресу Олимпийский проспект, 18/1

Мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация, которую можно пройти на официальном сайте проекта www.managepain.ru



В Конгрессе примут участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты по проблеме боли. Трёхдневная конференция будет включать в себя пленарные сессии, сателлитные симпозиумы, мастер-классы и клинические разборы. По мимо этого, все три дня будет проходить масштабная фармакологическая выставка.

Предстоящий конгресс будет междисциплинарным, приглашаются неврологи, терапевты, врачи семейной медицины, психологи, психиатры, анестезиологи, хирурги, нутрициологи, урологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением болевых синдромов.

Желаем всем участникам успешной работы и интересного общения!

Напоминаем Вам, что мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация:
<https://www.managepain.ru/events/kongress-2023/>

**С уважением
Оргкомитет**

Эффективность витаминовых комплексов с уридинмонофосфатом в терапии наиболее распространенных типов периферических нейропатий

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

«Поражения периферических нервов, возникающие на фоне сахарного диабета и хронической алкогольной интоксикации, классифицируются как метаболические полинейропатии» [1]

О. С. Шавловская, д-р мед. наук, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, лаборатория патологии вегетативной нервной системы

«Наряду с симптоматической терапией нейропатии важно находить пути восстановления поврежденных нервных структур» [2]

Daniela C Rosenberger, Department of Neurophysiology, University of Heidelberg, Germany

Нейропатии периферических нервов — актуальная проблема современной неврологии. Это клиническое состояние сопровождается дистрофическими и дегенеративными изменениями в периферических соматических и вегетативных нейронах. Наиболее распространенная форма нейропатии, при которой наблюдается клиническая картина повреждения единичного нерва — это мононейропатия или туннельный синдром. Полинейропатии, или множественные поражения периферических нервов, чаще всего встречаются у пациентов с сахарным диабетом (СД) — диабетическая полинейропатия, или на фоне хронической алкогольной интоксикации, на фоне которой развивается алкогольная полинейропатия. Распространенность нейропатий составляет около 2400

случаев на 100 000 населения (2,4 %) и увеличивается с возрастом, достигая показателей до 8 % в популяции. Высокая подверженность дистальных участков нервов воздействию различных патологических факторов объясняется особенностями строения нервных клеток. Питание и метаболизм периферических нервов осуществляется за счет аксоплазматического тока веществ по аксону из тела нейрона к периферии с помощью специальной транспортной системы. Длина аксона в тысячи раз превышает размеры нейрона, что объясняет особую уязвимость нервных окончаний под воздействием патологических факторов, что в итоге приводит к развитию аксонопатии и демиелинизации нервных волокон. Регенерация миелиновой оболочки поврежденного нерва и восстановление

скорости проведения возбуждения — основополагающий принцип лечения полинейропатий различного генеза.

МОНОНЕЙРОПАТИЯ (ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ)

Туннельный синдром (мононейропатия) — это патологический симптомокомплекс в виде чувствительных, двигательных и вегетативно-трофических нарушений, который развивается в результате сдавления нерва в естественных анатомических образованиях (туннелях). Стенки туннеля — это естественные анатомические структуры (мышцы, кости, сухожилия), через которые в норме свободно проходят периферические нервы и сосуды. В основе компрессионной нейропатии лежит нервно-канальный конфликт, который возникает вследствие сужения анатомического туннеля и очаговой демиелинизации нерва на этом участке [2]. Термин «туннельный синдром», используемый в российской клинической практике, был предложен Берзиньшем Ю.Э. в 1989 г.

Туннельные нейропатии, по данным различных авторов, составляют до 30–40 % от заболеваний периферической нервной системы и до 9,5 % от всей неврологической патологии. Несмотря на широкое распространение туннельных нейропатий, поликлиническим врачам распознать их не всегда удается. На амбулаторном приеме нередко ошибочно выставляется диагноз «остеохондроз», и пациенты длительно получают курсы неэффективного консервативного лечения и лечебных блокад в области позвоночного столба.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТУННЕЛЬНЫХ СИНДРОМОВ

В 1988 г. Лобзин В.С. и соавт. предложили разделить туннельные синдромы по принципу топографии и локализации поражения нерва [2]:

- Нейропатии черепных нервов
- Нейропатии шеи и плечевого пояса
- Нейропатии верхних конечностей
- Нейропатии тазового пояса и нижних конечностей

Кипервас И.П. классифицировал туннельные синдромы исходя из этиологических факторов, приводящих к нейропатии, и ее форм — мышечные, связочные, фасциально-рубцовые и смешанные, а также характера нервных и сосудистых нарушений. Наиболее часто туннельные нейропатии развиваются на верхних конечностях (около 80 %). Это связано с большой профессиональной и бытовой нагрузкой на мышцы плечевого пояса и верхних конечностей [2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТУННЕЛЬНЫХ СИНДРОМОВ

Туннельный синдром — мультифакториальная патология, которая может развиваться при врожденной узости каналов на фоне эндокринных заболеваний, болезней суставов, объемных образований, при профессиональных или бытовых стереотипных движениях, а также при некоторых физиологических гормональных процессах. В основе патогенеза компрессионного поражения лежат три составляющие: наличие туннеля, компрессия и ишемия нерва. В пределах нерва происходит интраневральное движение, при котором отдельные пучки скользят относительно друг друга. В нормальных условиях нерв способен к продольному скольжению в пределах нескольких миллиметров. При движениях он сдавливается, растягивается и перегибается, что обычно не вызывает боли или иного дискомфорта. Незначительное повреждение нерва, к которому может привести нарушение продольного скольжения, вызывает развитие спаек, отека и полнокровия венул нерва, происходит повышение интраневрального давления и развивается ишемия нервных волокон. Нарушение кровотока и лимфооттока приводит к формированию отеков соединительнотканых структур и сдавлению нервного ствола, в котором образуются веретенообразные утолщения и происходят другие патоморфологические изменения, такие как демиелинизация и фрагментация осевых цилиндров, вплоть до исчезновения аксонов. Причины развития туннельных нейропатий могут быть как общие (системные), так и местные. Среди последних следует выделить туннельные синдромы вследствие травм костей, сухожилий и мышечно-связочного аппарата в результате острой или хронической травматизации нерва при экстраневральных движениях. Например, непосредственные травмы, связанные с прямым повреждающим действием травмирующих агентов (перелом костей с повреждением сосудистого и нервного пучков), удар локтем о твердый предмет, костыльный паралич лучевого и подмышечного нервов, сонный паралич лучевого нерва. К системным факторам, приводящим к развитию туннельного синдрома, относятся ожирение, СД, гипотиреоз, суставная патология, беременность, акромегалия и др. [2].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Полинейропатии являются одним из наиболее частых и серьезных осложнений СД. В течение жизни хроническая диабетическая полинейропатия (ДПН) развивается более чем у 30 % больных, а тяжелые

симптомы наблюдаются более чем у 10 % пациентов. ДПН условно делят на две группы — соматические и вегетативные. Наиболее частой формой ДПН является сенсомоторная дистальная полинейропатия. Клиническая картина зависит от типа периферических волокон, вовлеченных в патологический процесс. При преимущественном поражении тонких сенсорных волокон развивается нейропатическая боль (постоянные жгучие, колющие или пароксизмальные боли), дезадаптирующая больных и резко снижающая качество жизни. При поражении периферических сенсорных нейронов, отвечающих за глубокую чувствительность, боли нет, но из-за снижения или полного отсутствия проприоцепции микротравматизация и ангиопатия приводят к повреждению нижних конечностей и развитию хронических трофических язв и диабетической стопы. Язвы стоп развиваются примерно у 15 % больных диабетом и являются основной причиной госпитализации [4]. Они возникают с частотой 2–6 % в год (их распространенность — 3–8 %), а их заживление занимает длительное время (в среднем 11–14 недель). В течение года 15 % случаев диабетической стопы приводит к проведению ее ампутации [5]. Вегетативная нейропатия может поражать любую функциональную систему организма, при этом повышается смертность, особенно в случае нарушения иннервации сердца. Ввиду этого ранняя диагностика и надлежащее лечение ДПН имеют особое значение [6].

Дистальная симметричная полинейропатия является диагнозом исключения — это состояние можно диагностировать только после тщательного клинического обследования и исключения других причин, например, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, дефицита витамина B₁₂, моноклональной гаммапатии, гипотиреоза, уремии [5]. К клиническим методам исследования относятся: определение болевой, температурной и вибрационной чувствительности, восприятия давления на дистальные части больших пальцев стоп, а также оценка пульса на стопе [4]. Несмотря на то, что полинейропатия встречается часто и имеет характерные клинические проявления, она обычно плохо диагностируется, особенно на ранних стадиях заболевания, когда правильный диагноз особенно важен. В крупных исследованиях показано, что правильный диагноз легких или умеренных форм полинейропатии был поставлен лишь одной трети пациентов [7].

Проблема диагностики ДПН включает два аспекта: 1) раннее выявление признаков поражения периферической нервной системы у пациентов с уже установленным диагнозом СД; 2) диагностика СД и установление его этиологической роли у пациента с клинически явной полинейропатией.

Раннее выявление и адекватная терапия ДПН может уменьшать риск тяжелых осложнений и повышать качество жизни больных [8–10]. У всех больных СД, независимо от наличия характерных жалоб, необходим ежегодный скрининг на полинейропатию, который должен включать исследования болевой чувствительности, чувствительности с помощью монофиламента и вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона. Снижение чувствительности при исследовании монофиламентом и камертоном не только помогает в ранней диагностике нейропатии, но и позволяет выявить пациентов, которым угрожает развитие диабетической стопы [11].

ПАТОГЕНЕЗ ДПН

Согласно современным представлениям, в формировании патологического процесса в нервных волокнах, эндотелии и сосудистой стенке при ДПН ведущую роль играет блокада гексозаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена, в частности глюкозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата. Повышение концентрации промежуточных продуктов обмена запускает активацию протеинкиназы С и образование большого количества AGEs (Advanced Glycation end products), что приводит к нарушению эндотелий-зависимых реакций и функций структур нервных клеток. Причиной блокады обмена глюкозы является активация специальных полимераз, возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК супероксидом. Оксидативный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне слабости собственной антиоксидантной системы (снижение содержания антиоксидантных ферментов), ответственен за нарушение обмена глюкозы в цитоплазме клеток [12]. Токсическое воздействие, обусловленное расстройством метаболизма, оказывает непосредственное влияние на нервную ткань. Дополнительным усугубляющим фактором патологического изменения периферических нервов при СД является поражение мелких сосудов, обеспечивающих кровоснабжение нервных стволов.

АЛКОГОЛЬНАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Алкогольная полинейропатия — потенциально инвалидизирующее осложнение долговременного избыточного употребления алкоголя, характеризующееся болью и дизестезией, преимущественно в нижних частях конечностей, плохо поддающееся лечению [13, 14]. Факторы, имеющие связь с развитием алкогольной нейропатии, включают длитель-

ность и общее количество употребленного алкоголя на протяжении жизни. Полинейропатия чаще развивается у тех, кто употребляет алкоголь часто, длительно и в больших количествах, чем у употребляющих его эпизодически [15]. Обнаружено, что частота алкогольной полинейропатии у женщин выше, чем у мужчин [16]. Данные были подтверждены результатами доклинических исследований Dina и соавт. [17], которые также обнаружили, что у самок крыс алкогольная нейропатия развивается быстрее и выражена сильнее, чем у самцов.

Клинические характеристики периферической алкогольной нейропатии развиваются медленно, за несколько месяцев, и включают нарушения чувствительной, двигательной, вегетативной функции и изменение походки. Начальным и основным симптомом алкогольной нейропатии являются болезненные ощущения, с жжением или без. Иногда ощущения очень болезненны и приводят к нарушению трудоспособности. В последующем развивается слабость конечностей, главным образом, в дистальных отделах. По мере прогрессирования чувствительные и двигательные симптомы распространяются проксимальнее на предплечья и бедра, что в конечном итоге может отрицательно сказаться на способности передвигаться. Обычно симптомы прогрессируют постепенно, на протяжении месяцев или лет. Результаты электрофизиологических и патологических исследований показывают главным образом аксональную нейро-

патию с уменьшением плотности нервных волокон. Плотность мелких миелиновых и безмиелиновых волокон снижается сильнее, чем плотность крупных миелиновых волокон, за исключением пациентов с длительными симптомами нейропатии и выраженным спраунтингом аксонов. Субпериневральный отек более выражен при нейропатии, обусловленной недостаточностью тиамина, в то время как сегментарная де-/ремиелинизация в результате расширения последовательных перехватов Ранвье чаще встречается при алкогольной нейропатии [13, 14].

ПАТОГЕНЕЗ АЛКОГОЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Патогенез алкогольной нейропатии сложен и находится в стадии изучения. Однако на сегодняшний день предложено несколько научно обоснованных патофизиологических механизмов. Это активация микроглии спинного мозга после хронического употребления алкоголя [18], активация рецепторов mGlu5 в спинном мозге [19], окислительный стресс, ведущий к повреждению нервов свободными радикалами, высвобождение воспалительных цитокинов в сочетании с активацией протеинкиназы C [20], участие киназ, регулируемых внеклеточными сигналами или классических MAP-киназ [17], участие опиоидергической [17] и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [21–23]. Некоторые исследования показали, что хроническое употребление алкоголя

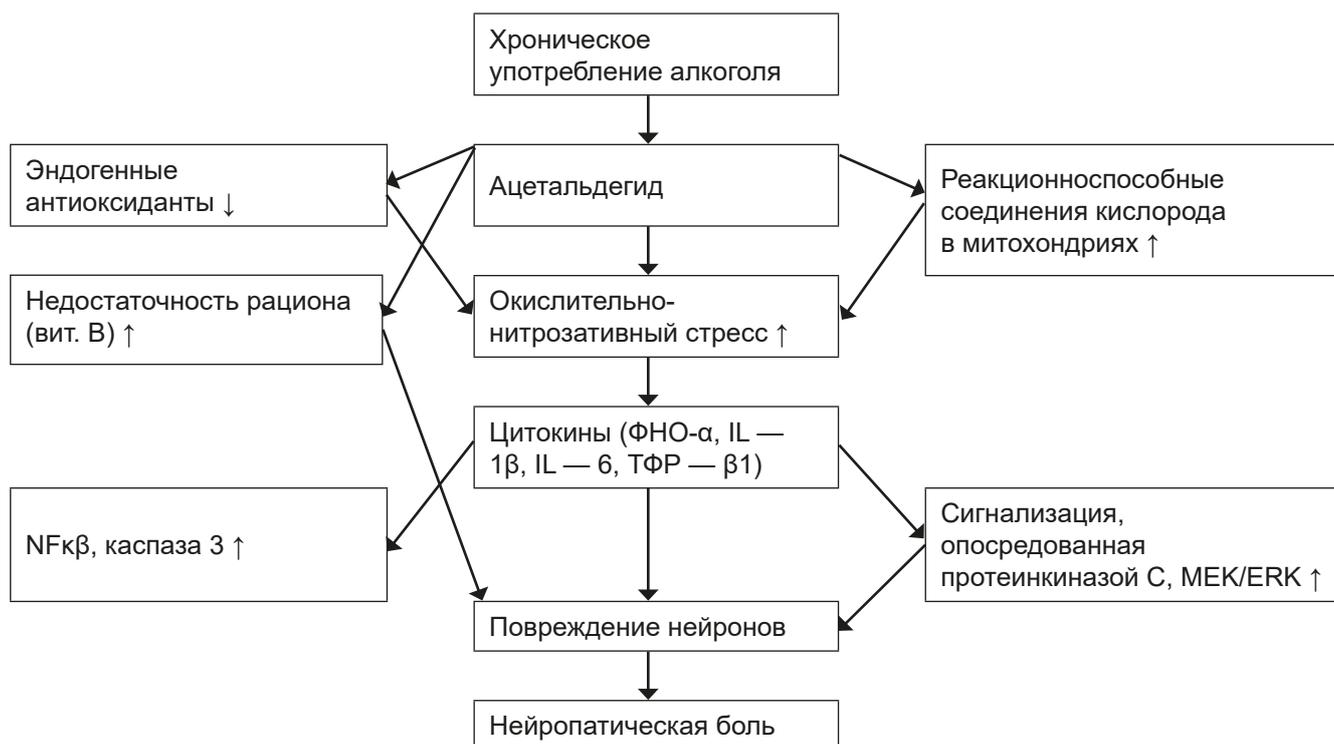


Рис. 1. Схема разных путей, играющих роль в патологической физиологии алкогольной нейропатии.

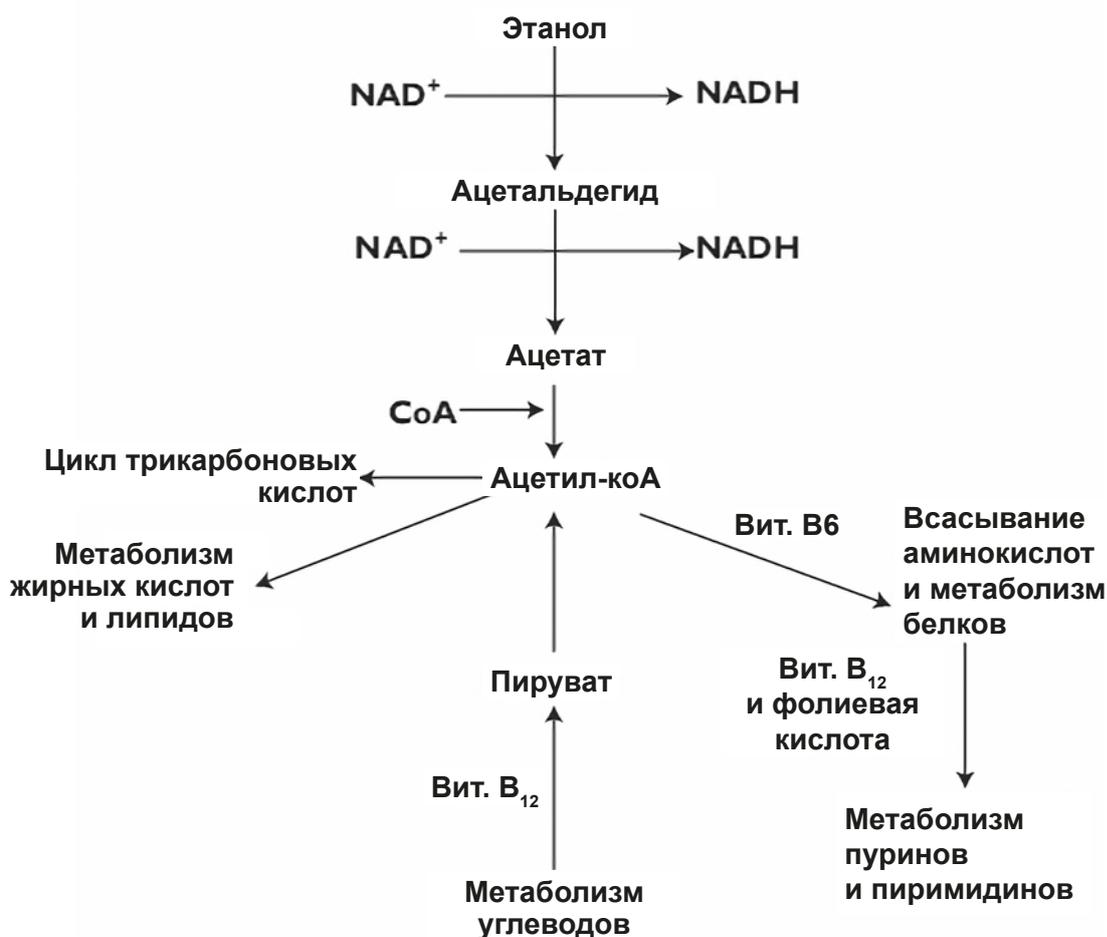


Рис. 2. Схема метаболизма этанола и его метаболита. КоА — кофермент А, Вит. В₂, В₆, В₁₂ — витамины В₂, В₆, В₁₂.

может снизить болевой порог, что сопровождается повышением окислительно-нитрозативного стресса и высвобождением воспалительных цитокинов в сочетании с активацией протеинкиназы С (рис. 1) [17, 20]. Следовательно, алкогольная нейропатия может развиваться в результате сочетания непосредственных токсических эффектов этанола или его метаболитов и недостаточности питания, включая тиаминную недостаточность. Доза этанола, вызывающая клиническую нейропатию, до сих пор неизвестна.

Первичное повреждение аксонов и вторичная демиелинизация двигательных и чувствительных волокон (особенно малого диаметра) в настоящее время считаются морфологической основой алкогольного повреждения нервной ткани [24]. Этанол и его токсичные продукты разложения влияют на метаболизм в нейронах, в том числе метаболические пути ядра, лизосом, эндоплазматической сети и цитоплазмы [25]. Алкоголь поступает в кровь уже через 5 минут после употребления, а пик всасывания наступает через 30–90 минут. Ключевую роль в расщеплении этанола играют этанолдегидрогеназа и ацетальдегиддегидрогеназа — двухступенчатая ферментная

система, превращающая этанол в ацетат, который у людей подвергается дальнейшему метаболизму. Ацетальдегиддегидрогеназа — митохондриальный фермент, ген которого примерно у 50 % азиатского населения содержит мутацию, приводящую к замене одной аминокислоты, что очень сходно с генетическими изменениями при серповидноклеточной анемии [25]. Таким образом, у алкоголиков с мутантным геном дегидрогеназы концентрации этанола могут достигать значений примерно в 20 раз больше, чем у индивидов без мутации. Определенное количество ацетальдегида не подвергается превращениям по обычным путям (рис. 2) и необратимо связывается с белками, что приводит к образованию цитотоксических белков, отрицательно влияющих на функцию клеток нервной системы. Такие аномальные белки влияют и на другие клеточные популяции, особенно гепатоциты, при этом повреждение митохондрий приводит к циррозу печени и уменьшению количества энергетических субстратов в ее ткани. Действие этих аномальных белков объясняется конкуренцией с нормальными белками, приводящей к нарушению функции и метаболизма клеток [26].

ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОПАТИЙ. РОЛЬ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В И УРИДИНА В РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА

Многофакторный характер патогенеза нейропатий определяет различные подходы к лечению, включая медикаментозные воздействия, направленные на улучшение метаболических процессов в тканях нервной системы. Здесь необходимо отметить длительно применяемые в клинической практике витамины группы В, обладающие полимодальным нейротропным действием:

- Витамин В₁ (тиамина гидрохлорид) оказывает нейрорепаративное влияние на процессы восстановления мембран нервных клеток, регулирует проведение сигналов по нервным волокнам, а также участвует в обеспечении нейрометаболических, энергетических процессов в нервных клетках. Витамин В₁ участвует в формировании синапсов, росте аксонов (нейротрофическое действие), процессах миелинизации. Он играет роль в синтезе нейромедиаторов, в частности, ацетилхолина и ГАМК, а также является антиоксидантом и нейропротектором. По данным метаанализа, прием витамина В₁ снижает выраженность симптомов периферической нейропатии у пациентов [27]. Витамин В₁ в комбинации с витамином В₆ и В₁₂ способствует снижению выраженности боли при периферических нейропатиях различной этиологии [27, 28].

- Витамин В₆ (пиридоксина гидрохлорид) обладает антиоксидантным и нейропротективным действиями, защищая нервные волокна от повреждения, участвует в синтезе естественного антиоксиданта глутатиона, а также обладает нейрометаболическим эффектом, способствуя выработке энергии в нейронах, улучшает утилизацию глюкозы. Играет роль в процессах нейрорепарации, участвуя в синтезе сфинголипидов и фосфолипидов. Влияет на метаболизм гомоцистеина, оказывая сосудопротективное действие. Витамин В₆ способствует увеличению работоспособности, росту физической активности. Выступая в роли кофактора различных ферментов, витамин В₆ участвует в синтезе нейромедиаторов (например, ГАМК, дофамин, серотонин и норадреналин [29–34]).

- Витамин В₉ (фолиевая кислота) оказывает нейропротективный, антиоксидантный эффект и поддерживает клеточный метаболизм (нейрометаболическое действие), снижает экспрессию воспалительных белков в нервных клетках в условиях гипоксии и защищает нейроны от повреждения. Витамин В₉ способствует миелинизации перифери-

ческих нервных волокон и их восстановлению после повреждения, образованию фосфолипидов, которые являются компонентами мембран нервных клеток (нейрорепаративное действие). Фолиевая кислота также вызывает регенерацию нервных волокон за счет метилирования ДНК [35, 36].

- Витамин В₁₂ (цианкобаламин) участвует в нейрометаболических биохимических процессах, обеспечивающих образование миелиновой оболочки нервов, способствует процессам нейрорегенерации посредством активации синтеза липопротеинов, которые необходимы для построения клеточных мембран и процессов миелинизации. Участвует в метаболизме гомоцистеина, оказывая сосудопротективное действие и помогая восстанавливать кровоснабжение нервов. Имеются данные о нейропротекторном участии витамина В₁₂ в процессах, препятствующих развитию эксайтотоксичности [37, 38]. Витамин В₁₂ играет значимую роль в работе ЦНС, участвуя в обмене веществ при выработке моноаминов (дофамин, серотонин, норадреналин). Согласно исследованиям, витамин В₁₂ в сочетании с витамином В₆, фолиевой кислотой и уридин-5-монофосфатом уменьшает интенсивность и распространенность боли, парестезию (ощущение жжения, покалывания) при нейропатии [39, 40].

В настоящее время применение витаминных комплексов упоминается в клинических рекомендациях по нейропатической боли и лечению радикулопатии [41].

Также клинически доказано, что при поражениях периферических нервов повышается потребность в пиримидиновых нуклеотидах, таких как уридинмонофосфат (УМФ) [42]. Поэтому его поступление в организм извне имеет важнейшее значение в процессах регенерации нервов и является одним из новых направлений в терапии нейропатий.

Нуклеотиды и витамины стимулируют синтез фосфолипидов, гликолипидов и белков, основных компонентов мембраны нейронов. Кроме того, нуклеотиды, в частности, уридин, выступают в качестве эндогенного сигнала к индукции быстрого заживления раны в случае повреждения периферического нерва.

Механизм действия уридина носит многофакторный характер и включает регенерацию и профилактику дальнейшей дегенерации периферической нервной системы. Его влияние можно разделить на две основные категории — внутриклеточное и внеклеточное. Хорошо известно, что только нуклеозиды (цитидин, уридин), но не нуклеотиды (их фосфорилированные формы), могут проникать через биологические мембраны. После проникновения

внутри нервной клетки часть уридина подвергается аминированию с образованием цитидина [43]. Оставшийся уридин, и вновь образованный цитидин становятся основополагающими компонентами ДНК и РНК, увеличивая активность процессов транскрипции и трансляции. Им также принадлежит важная ферментная функция в биосинтезе таких мембранных компонентов, как фосфолипиды, гликолипиды и гликопротеины. Данные компоненты обнаруживаются в высоких концентрациях в периферических нервах и играют принципиальную роль в образовании и созревании аксонов и миелиновой оболочки [44]. В дополнение к их внутриклеточному действию, пиримидиновые нуклеотиды, в частности, уридинтрифосфат (УТФ) и уридиндифосфат (УДФ), оказывают влияние и на нервную систему, активируя мембранные рецепторы P2Y в мембранах нейронов. Как показали недавние фундаментальные исследования, данная активация стимулирует

пролиферацию шванновских клеток, миграцию и адгезию к аксону поврежденного нерва (рис. 3) [44, 45]. Таким образом, УМФ оказывает значимое нейротрофическое и нейрорепаративное действия.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УРИДИНА ПРИ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯХ

В многочисленных клинических исследованиях была показана эффективность нуклеотидов при различных периферических нейропатиях.

В двойном слепом исследовании, включавшем 303 пациентов, получавших цитидина монофосфат (ЦМФ) и УМФ / УДФ / УТФ было продемонстрировано, что данная комбинация значительно облегчала сенсорные и сенсомоторные нарушения, связанные с алкогольной полинейропатией, через три недели терапии [46]. Боль и парестезия оценивались по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с точки зрения распространения, интенсивности и продолжитель-

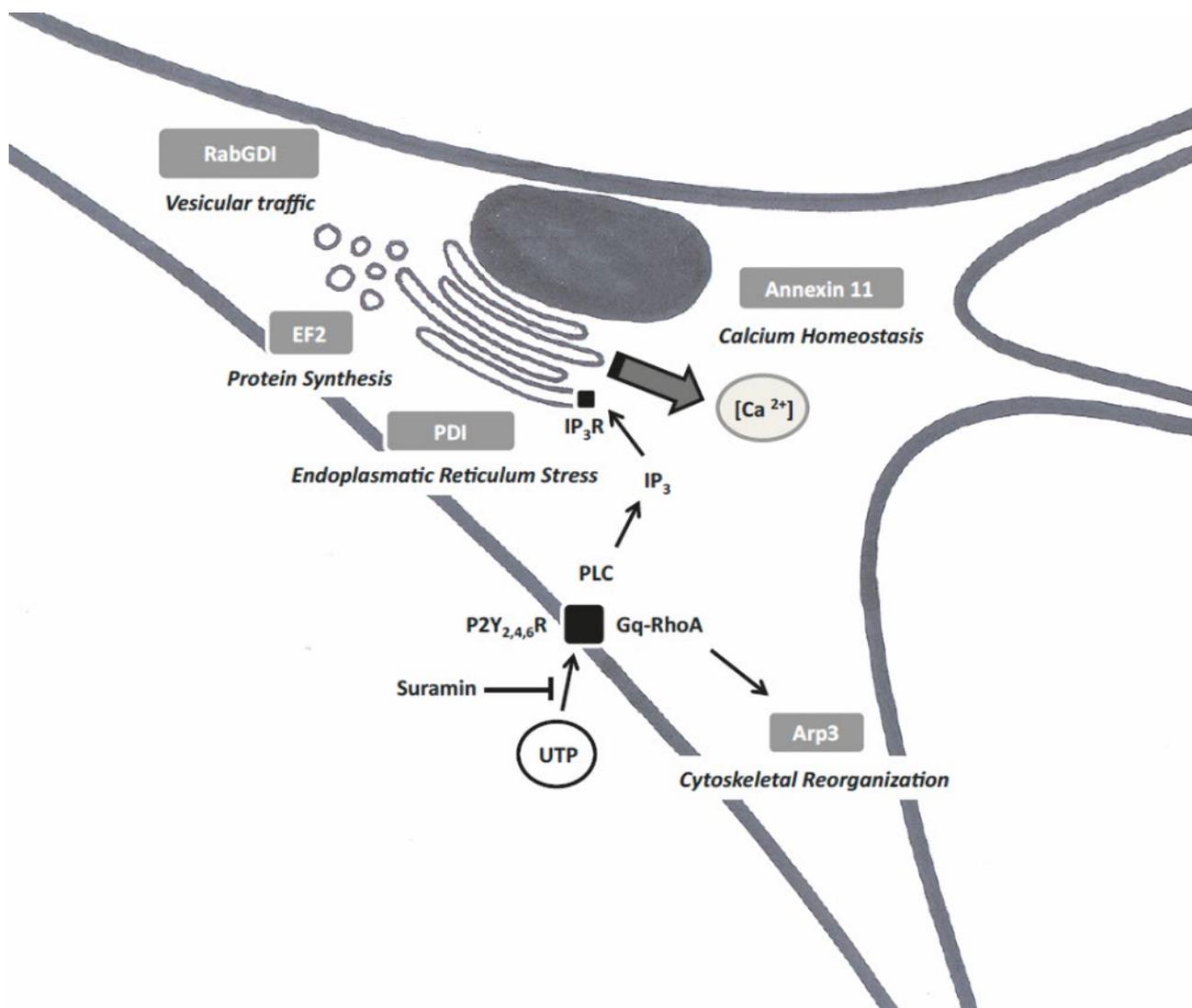


Рис. 3. Предполагаемая модель влияния УТФ на протеом шванновских клеток. Белки, содержание которых повышается (в серых рамках) [44].

ности. Полученные по ВАШ суммарные оценки были первичными критериями эффективности. Сенсорные параметры (прикосновение, холод, физиологическая боль), проприцепция большого пальца стопы, а также сила дорсифлексии и подошвенных сгибателей стопы оценивались в качестве вторичных критериев. Улучшение суммарных оценок по ВАШ более чем на 50 % было выявлено у 64 % пациентов, получавших исследуемый препарат, все вторичные параметры эффективности улучшались на фоне терапии.

Открытое сравнительное исследование применения УМФ в сочетании с витамином В₁₂ и фолиевой кислотой с участием 212 пациентов с нейропатической болью на фоне периферической нейропатии показало снижение выраженности болевого синдрома почти в два раза по шкале painDETECT через два месяца лечения ($p < 0,001$). При этом также было отмечено снижение потребности в противовоспалительных препаратах у этих пациентов на 77,4 % при приеме витаминного комплекса с уридином [40].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием более 600 пациентов с болевым синдромом в результате периферической нейропатии (радикулопатия) проводилось сравнение эффективности комплекса УМФ и витамина В₁₂ с комплексом из трех витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) без УМФ. Через один месяц лечения в группе, принимавшей комплекс с УМФ, были отмечены не только более выраженные улучшения в отношении снижения интенсивности боли, но и значимо меньшее количество побочных эффектов, чем в группе, принимавшей комплекс только из трех витаминов группы В, что свидетельствовало о большей терапевтической предпочтительности использования комплекса с УМФ [47].

Четкое свидетельство эффективности уридина в качестве средства лечения ДПН было получено в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании с использованием электромиографии [48]. Двадцать пациентов с ДПН получали внутрь уридин в высокой дозировке (до 300 мг три раза в сутки) в течение 180 дней, в то время как другие 20 пациентов получали плацебо. Критериями включения были: патологическое снижение скорости проведения импульсов не менее чем в двух периферических двигательных и чувствительных нервах с доминирующей стороны, хроническая боль в нижних конечностях и снижение вибрационной чувствительности. В группе плацебо не было обнаружено статистически значимого улучшения. В группе уридина пациенты показали значительное повышение скорости проведения нервных импульсов через 120 и 180 дней по сравнению с исходными показате-

лями. Через 90 дней после окончания лечения было проведено контрольное обследование, которое показало, что в течение периода наблюдения улучшения сохранялись (табл. 1).

Таблица 1. Средняя амплитуда \pm СО (микроВ) антидромной скорости проведения импульса икроножного нерва у пациентов с диабетом, получавших уридин (А) и плацебо (В) [48].

	А	В	С
Исходно	4,4 \pm 1,8	4,8 \pm 2,4	P = N. S.
На 60-й день	4,9 \pm 2,0	4,6 \pm 2,1	P = N. S.
На 120-й день	*5,9 \pm 2,0	4,7 \pm 1,9	P < 0,05
На 180-й день	*7,0 \pm 2,4	4,7 \pm 2,2	P < 0,001
Последующее наблюдение (через 90 дней)	*6,7 \pm 1,7	4,9 \pm 2,2	P < 0,005

* P < 0,00005 при применении для сравнения двухфакторного ANOVA
С = статистически значимая разница показателей между двумя группами при применении t-критерия Стьюдента

ПОЛИНЕВРИН — УНИКАЛЬНЫЙ РОССИЙСКИЙ ВИТАМИННЫЙ КОМПЛЕКС С МАКСИМАЛЬНО ВЫСОКИМ ДОСТУПНЫМ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ СОДЕРЖАНИЕМ УРИДИНА, ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ В И ХОЛИНОМ ДЛЯ ЗАЩИТЫ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

С недавнего времени в российской клинической практике лечения периферических нейропатий различного генеза широко применяется уникальный комплекс биологически-активных действующих веществ в удобной для применения таблетированной форме под торговым названием Полиневрин, в состав которого входят поддерживающие дозы витаминов В₁, В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты, 60 мг холина и 150 мг УМФ.

Особое внимание необходимо обратить на высокое содержание УМФ, что является залогом терапевтической эффективности Полиневрина, которая реализуется оптимальным повышением скорости метаболических процессов в периферических структурах нервной системы, способствует репарации нервных волокон, восстановлению проведения по нервному волокну и обладает ноцицептивным действием. Позитивный каскад молекулярно-биологических эффектов под комплексным воздействием компонентов Полиневрина обеспечивает выраженное клиническое улучшение в отношении симптомов нейропатии.

Холин, входящий в состав Полиневрина в достаточно высокой дозе 60 мг, является предшественником фосфатидилхолина и сфингомиелина, структурных компонентов клеточных мембран нейронов, благодаря чему холин принимает участие в восстановлении мембраны нервных волокон при повреждении, оказывая нейрорепаративное действие. Также холин стимулирует синтез ацетилхолина, способствует образованию синапсов (нейротрофическое действие) [49], ускоряет восстановление нервной ткани после ишемии.

Благодаря грамотному и сбалансированному сочетанию различных компонентов, играющих патогенетическую роль в комплексной терапии периферических нейропатий (УМФ в высокой дозировке усиленный витаминами группы В и холином), Полиневрин способен влиять на различные компоненты внутри патогенеза повреждения нервов: окислительный стресс, метаболические и сосудистые нарушения вне зависимости от непосредственной этиологии нейропатии. Полиневрин, за счет наличия в составе витаминов группы В, защищает от свободнорадикальных процессов и оказывает нейротрофический эффект, влияет на нормализацию метаболических процессов (благодаря наличию витаминов группы В и УМФ), улучшает питание нервных волокон, компенсирует развитие ишемии (за счет влияния на гомоцистеин и защиту кровеносных сосудов посредством активности витаминов В₆, В₉, В₁₂). Благодаря УМФ и холину в составе, Полиневрин также устраняет уже имеющиеся последствия состоявшегося повреждения — способствует восстановлению миелиновой оболочки и нервного волокна, что в свою очередь приводит к восстановлению и улучшению проведения нервного импульса. Восстановление функции нерва, активированное приемом Полиневрина, будет способствовать повышению эффективности базовой терапии с помощью анальгетиков и противовоспалительных препаратов, приводит к улучшению рефлекторных реакций, уменьшению выраженности симптомов периферической нейропатии различной этиологии (нарушения чувствительности (парестезии, онемение, гиперчувствительность), нейропатический болевой синдром, вегетативные и двигательные расстройства) и повышению качества жизни пациентов. Таким образом, качественно-количественный состав Полиневрина разработан специально для применения при заболеваниях периферических нервов, когда особенно важна нормализация энергетических процессов в нервной ткани, защита мембран нервных клеток и волокон от повреждений, акти-

Таблица 2. Содержание биологически активных веществ в суточной дозе Полиневрина

Компонент	Суточная доза содержит	
	мг	% от РСР ¹ / АУП ²
Витамин В ₁	4 ³	286 ¹
Витамин В ₆	5 ³	250 ¹
Витамин В ₉	0,4 ³	200 ¹
Витамин В ₁₂	0,004 ³	400 ¹
Холин	60	12 ²
Уридин-5-монофосфат динатриевая соль	150	—

¹ Рекомендуемый суточный уровень потребления согласно ТР ТС 022/2011 (приложение 2).

² Адекватный уровень потребления согласно единым требованиям ЕАЭС (приложение 5).

³ Не превышает верхний допустимый уровень потребления, установленный согласно «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» (Глава II, раздел 1, приложение 5).

вация нейротрофических процессов и нейрорегенерации (табл. 2).

Полиневрин принимается внутрь, во время еды один раз в день утром. Курс лечения — 2–3 недели с возможностью повторения курса через один месяц при необходимости. Для Полиневрина характерен достаточно высокий профиль безопасности: спектр побочных эффектов очень небольшой, а также не отмечено наличие какого-либо негативного взаимодействия с другими средствами, используемыми в терапии периферических нейропатий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность применения метаболической терапии в виде различных витаминных компонентов, в том числе уридина, при периферических нейропатиях подтверждена результатами международных исследований. Сочетанное применение с комплексом витаминов группы В, фолиевой кислотой и холином значительно усиливают нейрорегенерирующее действие УМФ, так как все эти компоненты играют ключевую патогенетически направленную роль в процессах восстановления поврежденных периферических нервов, а на фоне их применения у пациентов с нейропатиями различного генеза снижается выраженность болевого синдрома и улучшается качество жизни. Отечественный препарат Полиневрин, содержащий сбалансированный комплекс нейротропекторов (УМФ в высокой дозировке, витамины группы В, холин), демонстрирует терапевтическую эффективность и благоприятный профиль безопас-

ности у всех категорий пациентов с периферическими нейропатиями, что позволяет рекомендовать его к более широкому применению в российской неврологической практике.

Литература

1. Шавловская О.А. Полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии. Медицинский совет, № 12, 2013, 38-42.
2. Диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук. На правах рукописи Магомедова А.М. Оптимизация диагностики и ведения пациента с туннельным синдромом в амбулаторной практике. Москва, 2020.
3. Rosenberger D.C. et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;Apr127(4):589-2024.
4. Boulton AJM, Kirsner RS, Vileikyte L. Neuropathic diabetic foot ulcers // *New Engl J Med* 2004; 351: 48 – 55.
5. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Soslenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care* 2005; 28: 956 – 962.
6. Kempler P (ed). *Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy*. Budapest: Springer Scientific Publisher, 2002.
7. Herman WH, Kennedy L for the GOAL A1c study. Under diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes // *DiabetesCare* 2005; 28: 1480 – 1481.
8. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г. и др. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболическая нейропатия // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2004. — № 4–8.
9. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // *Neurology* 1992; 42: 1164–70.
10. Строков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // *Неврологический журнал*. — 2001. — № 6. — С. 47–54.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl. 1): S62–S67.
12. Vincent A, Calabek B, Roberts L., et al. Biology of diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:591-606.
13. Koike H, Mori K, Misu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status // *Neurology* 2001; 56: 1727–32.
14. Koike H, Iijima M, Sugiura M, Mori K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy // *Ann Neurol* 2003; 54: 19–29.
15. Monforte R, Estruch R, Valls-Sole J, Nicolas J, Villalta J, Urbano-Marquez A. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol // *Arch Neurol* 1995; 52: 45–51.
16. Ammendola A, Gemini D, Iannaccone S, Argenzio F, Ciccone G, Ammendola E, Serio L, Ugolini G, Bravaccio F. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study // *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 368–71.
17. Dina OA, Gear RW, Messing RO, Levine JD. Severity of alcohol-induced painful peripheral neuropathy in female rats: role of estrogen and protein kinase (A and C epsilon) // *Neuroscience* 2007; 145: 350–6.
18. Narita M, Miyoshi K, Narita M, Suzuki T. Involvement of microglia in the ethanol-induced neuropathic painlike state in the rat // *Neurosci Lett* 2007; 414: 21–5.
19. Miyoshi K, Narita M, Takatsu M, Suzuki T. mGlu5 receptor and protein kinase C implicated in the development and induction of neuropathic pain following chronic ethanol consumption // *Eur J Pharmacol* 2007; 562: 208–11.
20. Dina OA, Barletta J, Chen X, Mutero A, Martin A, Messing RO, Levine JD. Key role for the epsilon isoform of protein kinase C in painful alcoholic neuropathy in the rat // *J Neurosci* 2000; 20: 8614–9.
21. Gianoulakis C, Dai X, Brown T. Effect of chronic alcohol consumption on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and pituitary beta-endorphin as a function of alcohol intake, age, and gender // *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 410–23.
22. Thayer JF, Hall M, Sollers Jr 3rd, Fischer JE. Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers // *Int J Psychophysiol* 2006; 59: 244–50.
23. Walter M, Gerhard U, Gerlach M, Weijers HG, Boening J, Wiesbeck GA. Cortisol concentrations, stress-coping styles after withdrawal and long-term abstinence in alcohol dependence // *Addict Biol* 2006; 11: 157–62.
24. Ludin HP, Tackman W. *Polyneuropathien*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1984; 250–55.
25. Kucera P, Balaz M, Varsik P, Kurca E. Pathogenesis of alcoholic neuropathy // *Bratislav Lek Listy* 2002; 103: 26–9.
26. Wurtman R.J., Regan M., Ulus I., Yu L. Effect of oral CDP–choline on plasma choline and uridine levels in humans // *BiochemPharmacol*. 2000 Oct 1; 60(7): 989–92.
27. Calderón-Ospina C. A., Nava-Mesa M. O. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin // *CNS neuroscience & therapeutics*. – 2020. – Т. 26. – №. 1. – С. 5-13.
28. Nath A. et al. Prevalence of clinical thiamine deficiency in individuals with medically complicated obesity // *Nutrition Research*. – 2017. – Т. 37. – С. 29-36.
29. Wei, I.-L., Huang, Y.-H., & Wang, G.-S. (1999). Vitamin B6 deficiency decreases the glucose utilization in cognitive brain structures of rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 10(9), 525–531.
30. Manore M. M. Effect of physical activity on thiamine, riboflavin, and vitamin B-6 requirements // *The American journal of clinical nutrition*. – 2000. – Т. 72. – №. 2. – С. 598S-606S.
31. Grootswagers P. et al. Vitamin B-6 intake is related to physical performance in European older adults: results of the New Dietary Strategies Addressing the Specific Needs of the Elderly Population for Healthy Aging in Europe (NU-AGE) study // *The American journal of clinical nutrition*. – 2021. – Т. 113. – №. 4. – С. 781-789.
32. Deijen J. B. et al. Vitamin B-6 supplementation in elderly men: effects on mood, memory, performance and mental effort // *Psychopharmacology*. – 1992. – Т. 109. – №. 4. – С. 489-496.
33. Dhalla N. S., Takeda S., Elimban V. Mechanisms of the beneficial effects of vitamin B6 and pyridoxal 5-phosphate on cardiac performance in ischemic heart disease // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2013. – Т. 51. – №. 3. – С. 535-543.
34. Hwang I. K. et al. Time course of changes in pyridoxal 5'-phosphate (vitamin B6 active form) and its neuroprotection in experimental ischemic damage // *Experimental neurology*. – 2007. – Т. 206. – №. 1. – С. 114-125.34.
35. Miranpuri, G. S., Meethal, S. V., Sampene, E., Chopra, A., Buttar, S., Nacht, C., ... Resnick, D. K. (2017). Folic Acid Modulates Matrix Metalloproteinase-2 Expression, Alleviates Neuropathic Pain, and Improves Functional Recovery in Spinal Cord-Injured Rats. *Annals of Neurosciences*, 24(2), 74–81. doi:10.1159/000475896
36. Kang W. B. et al. Folic acid contributes to peripheral nerve injury repair by promoting Schwann cell proliferation, migration, and secretion of nerve growth factor // *Neural regeneration research*. – 2019. – Т. 14. – №. 1. – С. 132.
37. Tardy A. L. et al. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: A narrative review of the biochemical and clinical evidence // *Nutrients*. 2020. T. 12. №. 1. C. 228
38. Stein, J., Geisel, J. and Obeid, R. (2021), Association between neuropathy and B-vitamins: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*, 28: 2054-2064.
39. Sun Y., Lai M. S., Lu C. J. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials // *Acta Neurol Taiwan*. – 2005. – Т. 14. – №. 2. – С. 48-54.
40. Negrão L. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies // *Pain management*. – 2014. – Т. 4. – №. 3. – С. 191-196.
41. Давыдов О. С. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // *Российский журнал боли*. – 2018. – №. 4. – С. 5-41.
42. Данилов А.Б., Монтеро Дж. Роль нуклеотидов в периферической нейропатии диабетической: обзор. *Manage pain*. 2016. / Danylov A.B., Montero Dzh. Rol' nukleotidov v perifericheskoy neyropatii diabeticheskoy:
43. MartianeZ T, Carrascal M, Lamarca A, Segura M, Durany N, Masgrau R, Abian J, Gella A. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganization // *Proteomics*. 2012 Jan; 12(1): 145–56.
44. MartianeZ T, Lamarca A., Casals N., Gella A. N-cadherin expression is regulated by UTP in schwannoma cells // *Purinergic Signal*. 2013 Jun; 9(2): 259–70.
45. Lamarca A., Gella A., MartianeZ T., Segura M., Figueiro-Silva J., Grijota-Martinez C., Trullas R., Casals N. Uridine 5'-triphosphate promotes in vitro Schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation // *PLoS One*. 2014 Jun 6; 9(6): e98998.
46. Kretschmar C., Kaumeier S., Haase W. Medical treatment of alcoholic polyneuropathy. A randomised three-armed double-blind study comparing efficacy and tolerability of two vitamin B combinations and a nucleotide combination // *Fortschr Med*. 1996; 32: 439/53–443/57.
47. Mibielli M. A. N. et al. Nucleotides cytidine and uridine associated with vitamin B12 vs B-complex vitamins in the treatment of low back pain: the NUBES Study // *Journal of Pain Research*. – 2020. – С. 2531-2541.
48. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S., Sarchielli P., Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study // *Acta Neurol Scand*. 1999; 86: 3–7.
49. Schoen M. S. et al. Characterization of choline nutriture among adults and children with phenylketonuria // *Nutrients*. – 2022. – Т. 14. – №. 19. – С. 4056.

ПОЛИНЕВРИН

Витаминный комплекс
для нервной системы

Способствует:

- Восстановлению и защите нервных волокон¹
- Улучшению рефлекторных реакций²
- Улучшению скорости проведения нервного импульса²



НЕРВЫ



УРИДИМНОФOSFAT
150 МГ



КУРС
21 ДЕНЬ¹



1 ТАБЛЕТКА
В ДЕНЬ¹

ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!

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

2. Шавловская О.А. Полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии. Медицинский совет. 2013; №12: 38-42

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

Боль в спине. Клинический практикум

По материалам Симпозиума «Боль в спине: клинический практикум»
в рамках XIX Междисциплинарной конференции с международным участием,
посвященной памяти академика Александра Моисеевича Вейна
(8–10 февраля 2023 г., Москва)

*«Когда человек разъял мир на части,
он перестал понимать действия законов
не только божеских, но и человеческих»*

**Лао-Цзы, древнекитайский философ,
основоположник даосизма, VI–V вв. до н. э.**

Спикеры:

Данилов Андрей Борисович — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, г. Москва

«Системы контроля боли: от теории к практике»

Супонева Наталья Александровна — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный Центр Неврологии», г. Москва

Интерактивный клинический случай № 1 «Пациент с болью в спине и ноге: дифференциальная диагностика»

Живолупов Сергей Анатольевич — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, эксперт РАН, вице-президент Евразийской ассоциации неврологов, г. Санкт-Петербург

Интерактивный клинический случай № 2 «Пациент с болью в спине и ноге: дифференциальная диагностика и рациональная терапия»

В новой редакции Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-11) хроническая боль определяется как отдельный диагноз под кодом MG30. В соответствии с обновленной концепцией, хроническая боль — это отдельная нозологическая форма, связанная с множественными изменениями нервной, эндокринной и иммунной систем. В отличие от острой боли, которая является симптомом, развивающимся в ответ на один повреждающий фактор, хроническая боль определяется как результат взаимодействия многочисленных факторов («драйверов боли»). Это недостаточная физическая активность, тревога, депрессия, катастрофизация, когнитивные нарушения, нарушения сна и биомеханики, коморбидность, и конечно локальные процессы в тканях позвоночника. И эта «новая», с точки зрения МКБ-11, болезнь требует разработки мультимодального

плана лечения с использованием принципиально новой стратегии и тактики фармакотерапевтических и немедикаментозных подходов.

НОЦИЦЕПТИВНАЯ И НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ — СХОДСТВО И РАЗЛИЧИЯ

В клиническом обзоре S.P. Conen и J. Mao, опубликованном в *British Medical Journal*, был проведен глубокий сравнительный анализ механизмов и клинических проявлений ноцицептивной и нейропатической боли, с точки зрения выбора наиболее эффективной фармакотерапии. В качестве основной причины низких показателей успешности лечения пациентов с хронической болью была названа сложность в определении четких патофизиологических механизмов ее развития [1].

Ноцицептивную боль можно классифицировать как соматическую (возникающую, например, в мыш-

цах или суставах) или реже висцеральную (во внутренних органах). Из-за высокой концентрации ноцицепторов в соматических тканях хроническая соматическая боль обычно хорошо локализована и часто является следствием дегенеративных процессов (например, артрита). Напротив, внутренние органы обычно не отвечают на классические болевые раздражители, но реагируют на ишемию (стенокардия), воспаление (аппендицит) или окклюзию кровотока, что приводит к растяжению капсулы (кишечная непроходимость).

Нейропатическая боль возникает в результате повреждения или дисфункции соматосенсорной системы [2]. По сравнению с предыдущими исследованиями, оценки распространенности нейропатической боли значительно увеличились за последнее десятилетие с момента разработки инструментов, предназначенных для выявления такой боли [3]. В настоящее время считается, что около 15–25 % людей с хронической болью страдают нейропатической болью [4]. Однако социально-экономическое влияние этого вида боли более масштабно, чем цифры статистики, так как нейропатическая боль значительно ухудшает качество жизни пациентов, в отличие от быстро купируемой ноцицептивной боли [5].

Распространенным заблуждением является представление, что боль — это чисто физиологическое явление. По сути, «боль» представляет собой комплексное явление, состоящее из нейрофизиологических процессов, а также психологических и социокультурных факторов. Под воздействием этих факторов и психофизиологических различий между людьми степень патологии имеет тенденцию плохо коррелировать с интенсивностью болевого синдрома, например, при боли в спине [6]. Еще одной яркой иллюстрацией этого утверждения является фибромиалгия, при которой фиксируются показатели интенсивной боли, несмотря на отсутствие явного повреждения.

Психосоциальные факторы, такие как депрессия, соматизация, социальный стресс и неудовлетворенность работой, могут быть предикторами развития хронической боли после острого эпизода [7]. И, несомненно, важен контекст, при котором возникает ощущение боли — травма, полученная во время футбольного матча, будет менее болезненной и лучше переносимой, в отличие от аналогичного повреждения, но по дороге на экзамен. Благоприятный эмоциональный фон оказывает положительное терапевтическое воздействие, снижая уровень боли, а беспокойство и тревожность боль усиливают.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Периферическая сенситизация. Периферическая сенситизация — это ответ периферических нервных волокон на повреждение, в результате которого развивается воспалительная реакция и запускаются процессы репарации. В норме, при стихании воспаления и восстановлении поврежденных структур, все процессы в периферических структурах возвращаются к физиологической норме. Однако, когда ноцицепция инициируется из-за повторной стимуляции в результате продолжающейся травмы или заболевания (например, при диабете), изменения в первичных афферентных нейронах сохраняются.

Экспрессия ионных каналов. Одним из факторов спонтанного возбуждения нервных волокон после повреждения является повышенная экспрессия натриевых каналов в ганглиях задних корешков и вокруг конечного места повреждения (невромы) поврежденных аксонов [8].

Спинальные механизмы. Важным спинальным компонентом механизмов нейропатической боли является синаптическая пластичность в форме временной и пространственной суммации — усиление ответов нейронов на повторную патологическую стимуляцию [9].

Спинальная глутаматергическая регуляция. Повреждение периферических нервов повышает возбудимость нейронов в спинном мозге за счет активации возбуждающих глутаматных рецепторов [10]. Повреждение нерва также вызывает подавление спинальных транспортеров глутамата, ответственных за поддержание его синаптического гомеостаза. Повышенная региональная доступность глутамата приводит к стойкой и усиленной активации глутаматергических рецепторов, в результате снижается порог активации и повышается возбудимость нейронов [11, 12]. Спинальная глутаматергическая активность, в свою очередь, инициирует внутриклеточные сигнальные каскады, включая активацию протеинкиназы C, что приводит к длительным нейропластическим изменениям в спинном мозге [13]. Подобно роли центральных глутаматергических механизмов в патогенезе других неврологических расстройств, таких как эпилепсия и болезнь Альцгеймера, глутаматные рецепторы являются неотъемлемой частью развития центральной сенситизации, и в экспериментах на животных моделях было показано, что блокада NMDA-рецепторов ослабляет нейропатическую боль [14].

Активация глии и провоспалительные цитокины. В последнее время активно изучается роль активации глии и цитокинов при нейропатической боли. Провоспалительные цитокины, включая ин-

терлейкин 1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), вырабатываются периферически и центрально в ответ на повреждение нерва [15]. Эти провоспалительные цитокины играют решающую роль в воспалительных реакциях после повреждения нерва посредством внутриклеточных медиаторов, таких как протеинкиназа C и 3',5'-цАМФ [16]. Показана роль провоспалительных цитокинов в сенсibilизации центральной нервной системы (ЦНС), развитии аллодинии и гипералгезии [17]. Однако в контролируемых клинических исследованиях, большинство из которых были проведены у пациентов с радикулопатией, использование ингибиторов цитокинов не принесло желаемых результатов [18].

Глиальные клетки составляют около 70 % ЦНС и играют важную роль в поддержании гомеостаза. Микроглия активируется в течение 24 часов после повреждения нерва, затем к ней присоединяются астроциты. Реакция глии на травмирующее влияние сохраняется до 12 недель. Глиальные клетки претерпевают структурную и функциональную трансформацию после повреждения, а астроциты высвобождают множество различных проноцицептивных факторов, таких как простагландины и цитокины [19]. Клетки микроглии составляют менее 20 % спинальных глиальных клеток в нормальных условиях, но быстро пролиферируют в ганглиях задних корешков и спинном мозге после повреждения нерва. При активации клетки микроглии стимулируют комплементарный компонент иммунной системы и высвобождают цитокины, хемокины и цитотоксические вещества, такие как оксид азота и свободные радикалы [19]. Эта провоспалительная среда локализуется в синаптических участках ствола головного мозга и в месте повреждения нерва, но распространяется на более отдаленные отделы. Последующее высвобождение цитокинов из астроцитов и микроглии индуцирует множество клеточных реакций, таких как активация глюкокортикоидных и глутаматных рецепторов, что приводит к спинальному возбуждению и нейропластическим изменениям [20]. Есть мнение, что провоспалительные цитокины могут участвовать в аффективном переживании боли [21]. Препараты, модулирующие микроглию, показали некоторую эффективность в доклинических моделях нейропатической боли, но не продемонстрировали ее в клиническом контексте [22].

На основании глубокого анализа возможных молекулярно-биологических и патофизиологических механизмов развития хронического болевого синдрома S.P. Cohen и J. Мао представили схему терапевтического воздействия на различные мишени при этом патологическом состоянии (рис. 1) [1].

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В 2018 г. Naser P.V. и Kuner R. привели достоверные доказательства того, что ацетилхолин (АХ) является не только ключевым компонентом вегетативной нервной системы и ЦНС, но и действует как важный нейромодулятор в контроле боли на разных уровнях нервной системы и существенно влияет на восприятие боли [23]. Холинергическая модуляция боли осуществляется посредством прямой активации холинергических рецепторов или расширением действия эндогенного АХ в результате фармакологической блокады ацетилхолинэстеразы — это снижает выраженность боли как у грызунов, так и у людей. И наоборот — ингибирование мускариновых холинергических рецепторов вызывает ноцицептивную гиперчувствительность. Рецепторы АХ регулируют ноцицептивную передачу на уровне спинного мозга посредством пре-, а также постсинаптических механизмов. Более того, важнейшие зоны мозга, вовлеченные в процесс контроля боли, такие как первичная соматосенсорная кора, островная кора, передняя поясная кора, медиальная префронтальная кора и нисходящие системы, подвержены влиянию холинергической модуляции. На основании приведенных фактов сегодня с уверенностью можно говорить о том, что обнаружены прямые проекции холинергической системы от супраспинальных структур в область задних рогов спинного мозга, что предполагает нисходящий контроль боли, который давно выявлен в отношении норадренергической, серотонинергической систем. И это доказывает правомерность применения антихолинэстеразных препаратов в терапии боли [23].

Двойной механизм действия ипидакрина (Нейромидина®)

Ингибитор ацетилхолинэстеразы ипидакрин в течение многих лет успешно применяется в российской клинической практике. В настоящее время ипидакрин выпускается латвийской компанией Олайнфарм под торговым наименованием Нейромидин® в лекарственных формах таблетки 20 мг и раствор для внутримышечных инъекций 5/15 мг/мл.

Основные механизмы действия Нейромидина® — блокада ацетилхолинэстеразы в периферической и центральной нервной системе, избирательная блокада калиевых каналов мембран (ключевой механизм действия) и связанные с этим увеличение скорости вхождения ионов кальция в окончания аксонов и удлинение периода

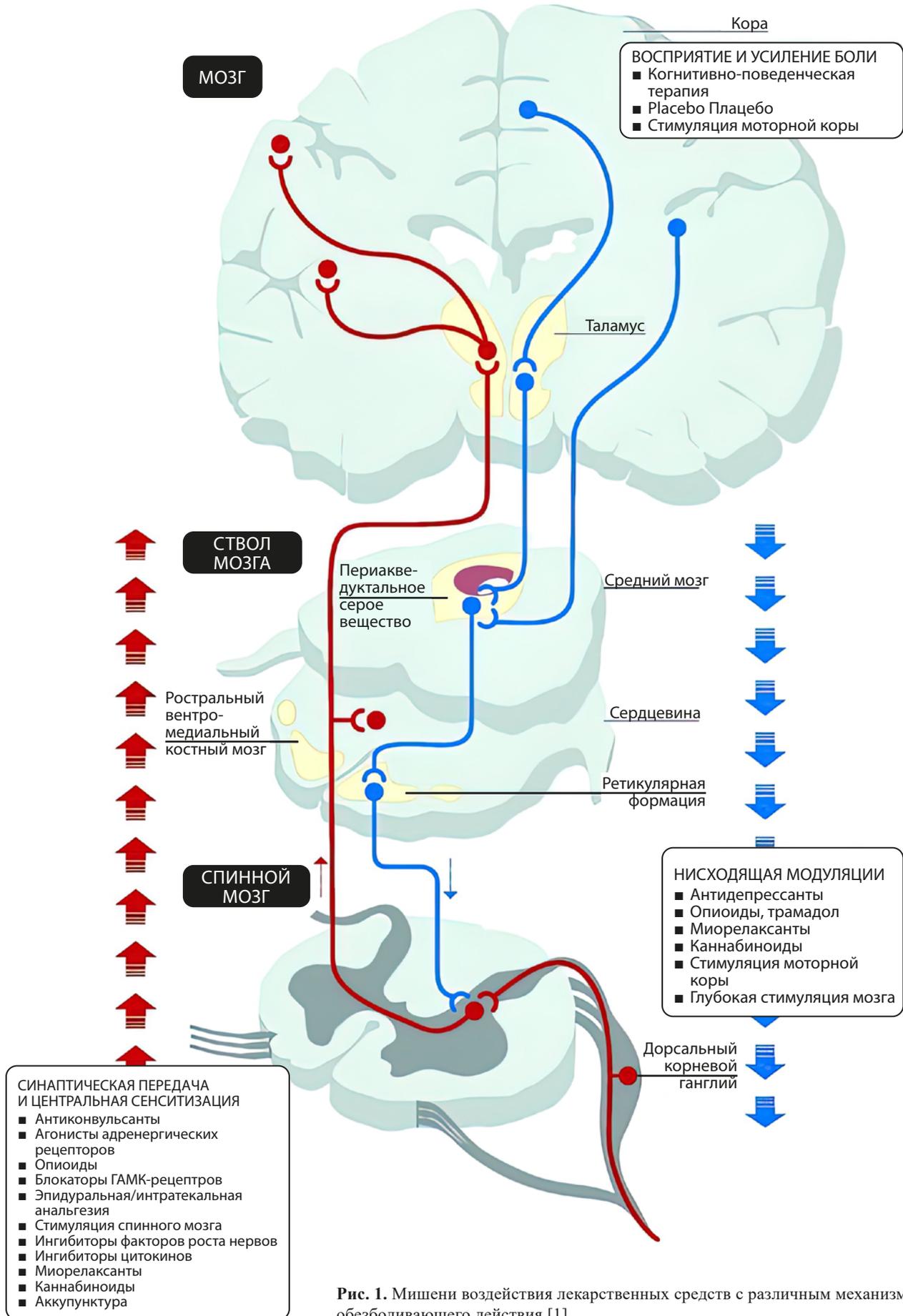


Рис. 1. Мишени воздействия лекарственных средств с различным механизмом обезболивающего действия [1].

возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса (рис. 2). Это обеспечивает выход большого количества АХ в синаптическую щель. Нейромидин® легко проникает через гематоэнцефалический барьер, способствуя холинергической ингибиции боли на периферическом уровне и в ЦНС [24]. Антихолинэстеразный эффект Нейромидина® отличается кратковременностью (20–30 мин) и обратимостью, в то время как блокада калиевой проницаемости мембраны сохраняется в течение 2 ч после введения. Менее выражена блокада активности натриевых каналов, и связанный с этим седативный эффект практически не проявляется.

Нейромидин® занимает особое место среди препаратов, используемых для ацетилхолин-опосредованной стимуляции регенерации периферических нервов при их повреждении (восстановление миелиновой оболочки, регенерация дендритов и аксонов нейронов, запуск спраутинга и арборизации). Ингибируя ацетилхолинэстеразу и блокируя калиевые и натриевые каналы мембраны клетки, Нейромидин® усиливает действие не только АХ на гладкие мышцы, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина. На основании результатов ряда исследований обсуждается влияние Нейромидина® на стимуляцию процесса нейропластичности на периферическом и центральном уровне при различных заболеваниях и травмах нервной системы [25, 26]. **Рекомендуется ступенчатый формат назначения Нейромидина® — 15 мг внутримышечно или подкожно в течение 10 дней, затем таблетки 20 мг 3 раза в день в до 2 месяцев.**

Адаптол® — эффективная и безопасная возможность адаптации пациентов к стрессовому фону хронического болевого синдрома

В рамках интегративного взгляда на боль, повышенная тревожность рассматривается как фактор риска усиления болевого синдрома. Рациональная фармакотерапевтическая коррекция повышенной тревожности в контексте биопсихосоциального подхода увеличивает эффективность обезболивания (рис. 3). Препарат Адаптол®, который производится латвийской компанией Олайнфарм с соблюдением стандартов GMP, со структурной точки зрения является производным мочевины, естественного метаболита организма, что обеспечивает благоприятный профиль безопасности [27]. Прием Адаптола® обеспечивает сбалансированность работы основных нейромедиаторных систем — повышается уровень гамма-аминомасляной кислоты и серотонина, снижается уровень глутамата, поддерживается баланс адренергической / холинергической систем и дофамина. Являясь антиоксидантом, Адаптол® ингибирует активные формы кислорода и обладает мембраностабилизирующим эффектом [28].

Снижение уровня тревоги и нормализация вегетативного баланса на фоне приема Адаптола® у пациентов с нейроциркуляторной астенией было продемонстрировано в исследовании на базе клиники военно-морской госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Было зафиксировано достоверное снижение показателей личностной и реактивной тревожности. В клинко-нейрофизиологическом исследовании

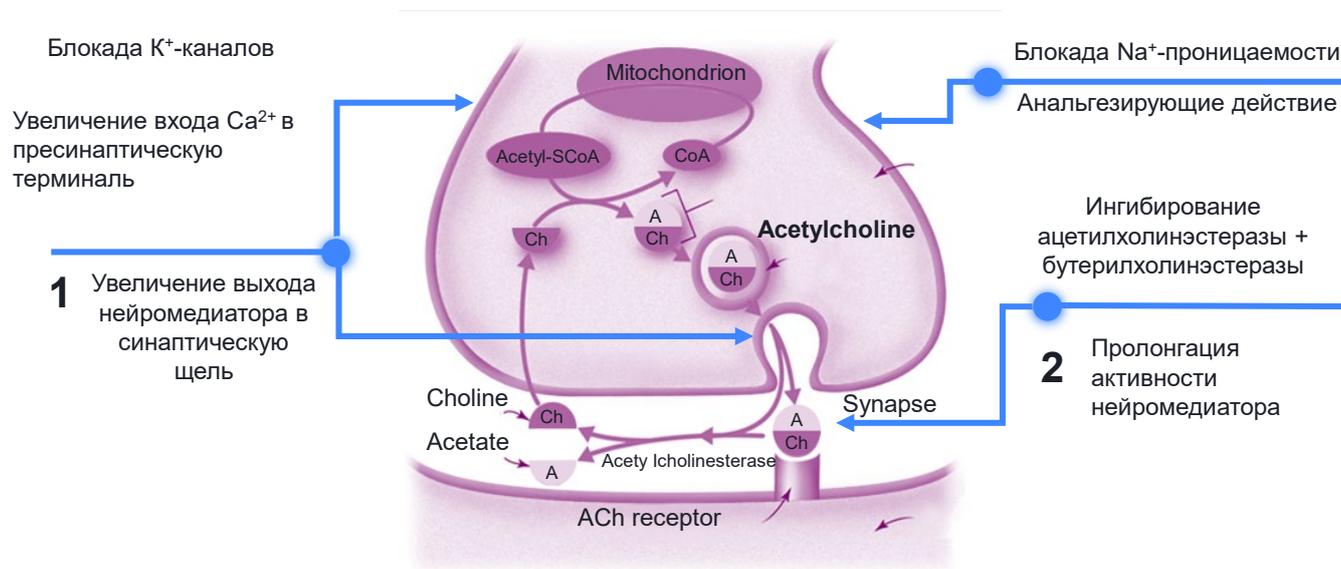


Рис. 2. Двойной механизм действия Нейромидина® [23].

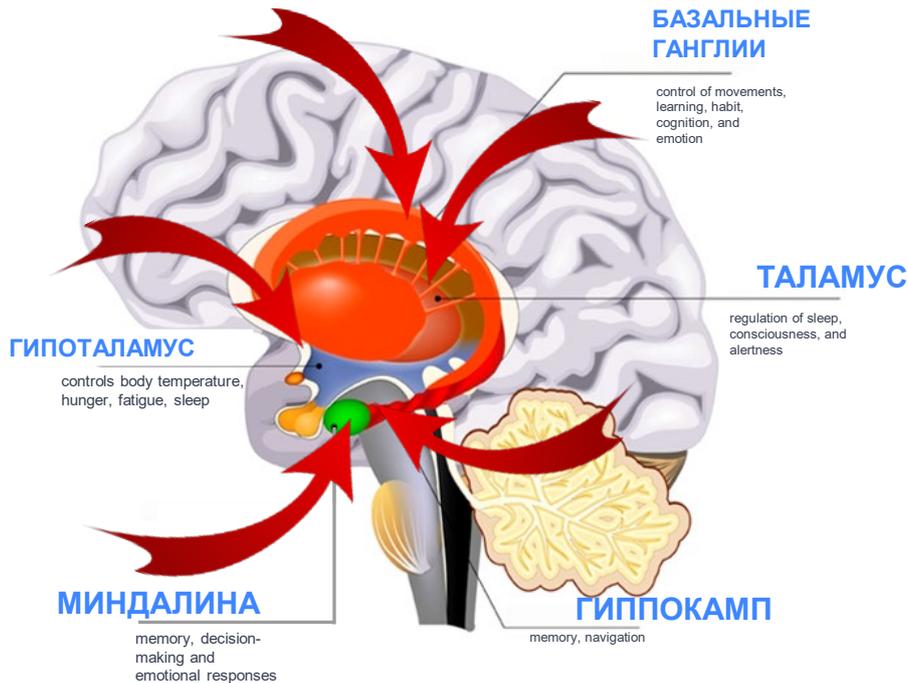


Рис. 3. Влияние Адаптола® на структуры мозга, участвующие в патогенезе боли

эффективности Адаптола® при дисциркуляторной энцефалопатии были получены аналогичные обнадеживающие данные [29]. Снижение тревожности наблюдалось у 80 % пациентов, уменьшение эмоциональной лабильности отметили 72 % пациентов. Прием Адаптола® был ассоциирован с улучшением качества жизни участников исследования по следующим параметрам: улучшение памяти, повышение работоспособности, снижение раздражительности и утомляемости [30].

Результаты проведенных исследований и успешный многолетний опыт клинического применения позволяют рекомендовать Адаптол®, обладающий противотревожной активностью, для включения в фармакотерапевтические схемы обезболивания у пациентов с хроническим болевым синдромом различной этиологии. В соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению, **продолжительность курса лечения составляет 3 месяца, режим дозирования — по 500 мг три раза в день независимо от приема пищи.**

Клинический случай.

Пациент с болью в спине и ноге

Визит № 1.

Пациент С., 50 лет, жалобы на затруднение подъема правой стопы, онемение справа в области тыла стопы и по наружной поверхности голени, нарушение походки.

Анамнез. Осенью 2022 г. возникли затруднения при подъеме правой стопы при попытке переключе-

ния педалей автомобиля. В течение этого же дня отметил неустойчивость походки за счет «шлепания», провисания правой стопы при ходьбе. За 2 недели до появления описанной клинической картины был эпизод несвойственной физической нагрузки (носил тяжести). На следующий день утром — боль в пояснице в покое и при движении, сохранялась две недели, затем прошла. Один месяц назад переболел коронавирусной инфекцией в легкой форме. Ранее, после физической нагрузки возникала боль в области поясницы, купировалась самостоятельно. Сопутствующий анамнез: артериальная гипертензия, принимает гипотензивные препараты (не регулярно); регулярно употребляет крепкие спиртные напитки (по 50–100 мл).

Общий осмотр. Соматический статус: состояние удовлетворительное. **Правая нога:** снижение мышечной силы разгибателей стопы — 2 балла. Разгибателей пальцев стопы — 3 балла, слабость пронации стопы — 4,5 балла. Супинация стопы — 5 баллов (норма). Сила проксимальных мышц правой нижней конечности сохранена — 5 баллов (норма). Зона сниженной болевой чувствительности на голени (наружная поверхность) и стопе (тыльная поверхность). Коленный рефлекс сохранен, ахиллов снижен. В области поясницы сохраняется болезненность, в т. ч. при пальпации паравертебрально. Симптом Ласега слева — отрицательный, справа — возникает боль под коленкой на угле 60 градусов.

Диагноз: нейропатия общего малоберцового нерва на уровне фибулярного канала.

ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ДИАГНОЗ

Электронейромиография (ЭНМГ) стимуляционная: признаки локального замедления проведения возбуждения по малоберцовому нерву справа на уровне фибулярного канала с блоком.

УЗИ малоберцового нерва: признаки умеренных эхоструктурных изменений правого малоберцового нерва на уровне головки малоберцовой кости.

Игольчатая ЭМГ: в передней большой берцовой мышце регистрируется спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций (признак денервационных изменений), изменение параметров потенциалов двигательных единиц: увеличение длительности и амплитуды (невральный уровень поражения).

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: признаки начальных проявлений остеохондроза пояснично-крестцового отдела. Минимальная протрузия L5-S1 межпозвонкового диска без сужения спинномозгового канала.

Лечение, назначенное после 1 визита: нимесулид 100 мг 2 раза в сутки, витамины группы В. Курс лечения — 1 месяц.

Визит № 2. Через месяц пациент повторно пришел на прием, так как не отметил улучшения двигательных функций, и нет возможности управлять автомобилем.

Лечение, назначенное после 2 визита: блокада нерва инъекцией глюкокортикостероидов или внутриканальное введение плазмы под УЗИ-навигацией; **Нейромидин® 15 мг 1 раз в день в/м в течение 10 дней, затем 20 мг 3 раза в день per os до 2 месяцев.**

Визит № 3. На повторном приеме пациент отмечает улучшение самочувствия в виде регресса чувствительных нарушений, однако двигательная активность все еще ограничена.

Лечение, назначенное после 3 визита: обучение пациента правильному поведению, которое способствует профилактике компрессии нерва — избегать положения «нога на ногу», не садиться «на корточки». Ортезирование стопы / функциональная электростимуляция для нормализации паттерна ходьбы. Реабилитационные мероприятия: физиотерапевтическое лечение (электростимуляция нерва) и физические упражнения. Фармакотерапия: Нейромидин® 20 мг 3 раза в день per os 1 месяц.

Визит № 4. На фоне комплексного лечения пациент констатировал факт увеличения объема и силы движений в правой стопе, восстановления чувствительных нарушений по его объективной оценке

до 80 % от обычного уровня. Было рекомендовано продолжить медикаментозную терапию Нейромидином® в течение 3–6 месяцев до полного восстановления надлежащего качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с обновленной концепцией определения хронической боли как отдельной нозологической формы, связанной с множественными изменениями нервной, эндокринной и иммунной систем, необходимо разрабатывать комплексный и системный подход к терапии этого заболевания, учитывая индивидуальные особенности каждого пациента. Полученные данные фундаментальных исследований о механизмах обезболивающей эффективности антихолинэстеразных препаратов открывают стратегическую перспективу для помощи пациентам с резистентной, трудно курабельной болью в спине. Препарат Нейромидин®, неселективный ингибитор антихолинэстеразы, может быть рекомендован для клинического применения в составе комплексной терапии у пациентов с хронической болью при любой периферической нейропатии, обеспечивая высокий комплаенс и благоприятный профиль безопасности назначенного лечения. Введение в схемы терапии препаратов, улучшающих эмоциональный фон и качество жизни пациента, позволит значительно повысить эффективность обезболивающей терапии. Для адаптации пациентов к стрессовому фону хронического болевого синдрома рекомендуется включать в схемы лечения препарат Адаптол®, который обеспечивает сбалансированную работу всех нейромедиаторных систем, обладая выраженным противотревожным эффектом без элементов седации.

Литература

- Cohen SP, Mao J. Clinical Review. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 2014; 348.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70:1630-5.
- Freyenhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1911-20.
- Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136:380-7.
- Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 2007; 23:143-9.
- Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med* 2002; 137:586-97.
- Shipton EA. The transition from acute to chronic post surgical pain. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39:824-36.
- Devor M, Keller CH, Deerinck TJ, Levinson SR, Ellisman MH. Na⁺ channel accumulation on axolemma of afferent endings in nerve end neuromas in *Apteronotus*. *Neurosci Lett* 1989; 102:149-54.
- Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000; 288:1769-72.
- Guo W, Zou S, Guan Y, Ikeda T, Tal M, Dubner R, et al. Tyrosine phosphorylation of the NR2B subunit of the NMDA receptor in the spinal cord during the development and maintenance of inflammatory hyperalgesia. *J Neurosci* 2002; 22:6208-17.

11. Miller KE, Hoffman EM, Sutharshan M, Schechter R. Glutamate pharmacology and metabolism in peripheral primary afferents: physiological and pathophysiological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2011;130:283-309.
12. Sung B, Lim G, Mao J. Altered expression and uptake activity of spinal glutamate transporters after nerve injury contribute to the pathogenesis of neuropathic pain in rats. *J Neurosci* 2003;23:2899-910.
13. Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, Basbaum AI. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC gamma. *Science* 1997;278:279-83.
14. Mao J, Mayer DJ, Hayes RL, Lu J, Price DD. Differential roles of NMDA and non-NMDA receptor activation in induction and maintenance of thermal hyperalgesia in rats with painful peripheral mononeuropathy. *Brain Res* 1992;598:271-8.
15. Vallejo R, Tilley DM, Vogel L, Benyamin R. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. *Pain Pract* 2010;10:167-84.
16. Barkhudaryan N, Dunn AJ. Molecular mechanisms of actions of interleukin-6 on the brain, with special reference to serotonin and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Neurochem Res* 1999;24:1169-80.
17. Leung L, Cahill CM. TNF-alpha and neuropathic pain—a review. *J Neuroinflammation* 2010;7:27.
18. Cohen SP, White RL, Kurihara C, Larkin TM, Chang A, Griffith SR, et al. Epidural steroids, etanercept, or saline in subacute sciatica: a multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:551-9.
19. Mika J, Zychowska M, Popiolek-Barczyk K, Rojewska E, Przewlocka B. Importance of glial activation in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2013; published online 13 Mar.
20. Wang S, Lim G, Zeng Q, Yang L, Sung B, Mao J. Central glucocorticoid receptors modulate the expression and function of spinal NMDA receptors after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2005;25:488-95.
21. Song C, Phillips AG, Leonard B. Interleukin 1 beta enhances conditioned fear memory in rats: possible involvement of glucocorticoids. *Eur J Neurosci* 2003; 18:1739-43.
22. Landry RP, Jacobs VL, Romero-Sandoval EA, De Leo JA. Propentofylline, a CNS glial modulator does not decrease pain in post-herpetic neuralgia patients: in vitro evidence for differential responses in human and rodent microglia and macrophages. *Exp Neurol* 2012;234:340-50.
23. Naser P.V., Kuner R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain / *Neuroscience* 387:2018; 135–148.
24. Wallace T.L., Bertrand D. Importance of the nicotinic acetylcholine receptor system in the prefrontal cortex. *Biochem. Pharmacol* 2013; 12: 1713–1720
25. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность — патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 109: 4: 78-84.
26. Одинак М.М., Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Самарцев И.Н. Особенности развития денервационно-реиннервационного процесса при травматических невралгиях и плексопатиях. *Вестник Рос. воен-мед. акад.* 2007; 4: 20: 130–141.
27. Инструкция по медицинскому применению ЛП Адаптол таб.500мг от 25.03.2019.
28. Громов Л. и соавт. Типичные и атипичные транквилизаторы. *Вестник фармакологии и фармации* №10, 2003. с. 11–16.
29. Фролова Н.А. и соавт. Психовегетативные особенности и возможности терапии больных нейродисциркуляторной астенией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012. N 12.-с.51-54.
30. Баранцевич Е.Р. и соавт. Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности Адаптола при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. № 9, 2011.

Обследование, диагностика и лечение диабетической сенсомоторной полинейропатии в клинической практике: согласованные рекомендации международных экспертов

Реферативный перевод

Источник: Diabetes Research and Clinical Practice 2022 Apr; 186:109063. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109063.

Dan Ziegler^{a, b}, Solomon Tesfaye^c, Vincenza Spallone^d, Irina Gurieva^{e, f}, Juma Al Kaabi^{g, h}, Boris Mankovskyⁱ, Emil Martinka^{j, k}, Gabriela Radulian^l, Khue Thy Nguyen^m, Alin O Stirbanⁿ, Tsvetalina Tankova^o, Tamás Varkonyi^p, Roy Freeman^q, Peter Kempler^r, Andrew JM Boulton^s

^a Институт клинической диабетологии, немецкий диабетический центр, центр исследований диабета им. Лейбница при Университете им. Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия

^b Кафедра эндокринологии и диабетологии, медицинский факультет и университетская больница Дюссельдорфа, Университет им. Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия

^c Отдел исследований диабета, университетская больница Шеффилда, целевой фонд Национальной службы здравоохранения, Шеффилд, Великобритания

^d Кафедра системной медицины, секция эндокринологии, Римский Университет Тор Вергата, Рим, Италия

^e Отделение эндокринологии, федеральное бюро медико-социальной экспертизы, Москва, Россия

^f Кафедра эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

^g Центр медицинских наук Зайед, Университет Объединенных арабских эмиратов, Эль-Айн, Объединенные арабские эмираты

^h Кафедра внутренних болезней, колледж медицины и наук о здравоохранении, Университет Объединенных арабских эмиратов, Эль-Айн, Абу-Даби, Объединенные арабские эмираты

ⁱ Кафедра диабетологии, Национальная медицинская академия последипломного образования, Киев, Украина

^j Национальный институт эндокринологии и диабетологии, Любохня, Словацкая республика

^k Факультет медицинских наук, Университет им. Кирилла и Мефодия в Трнаве, Словацкая республика

^l Национальный институт диабета, питания и метаболических заболеваний им. Н. Паулеску, медико-фармацевтический университет «Кароль Давила», Бухарест, Румыния

^m Медико-фармацевтический университет Хо Ши Мина, Хо Ши Мин, Вьетнам

ⁿ Клиника «Асклепий», Биркенвердер, Германия

^o Кафедра эндокринологии, медицинский Университет, София, Болгария

^p Кафедра внутренних болезней, медицинский факультет, Сегедский Университет, Сегед, Венгрия

^q Кафедра неврологии, Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США

^r Кафедра внутренних болезней и онкологии, университет Земмельвайса, Будапешт, Венгрия

^s Факультет биологии, медицины и здравоохранения, Манчестерский университет и общественный фонд манчестерского университета, Манчестер, Великобритания

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нейропатия — состояние, развивающееся в контексте диабета, которое нельзя объяснить другими причинами периферической нейропатии [1–3]. Оно проявляется в соматических и/или автономных компонентах периферической нервной системы. Диабетическая сенсомоторная полинейропатия (ДСМП) — самая распространенная форма, затрагивающая примерно треть людей с диабетом, годовая заболеваемость составляет примерно 2 % [4]. ДСМП определяется как симметричная сенсомоторная полинейропатия, возникающая вследствие метаболических и сосудистых изменений в результате длительной гипергликемии (диабета) и факторов сердечно-сосудистого риска [5]. Более простое определение ДСМП для клинической практики — наличие симптомов и/или признаков периферической дисфункции нервов у людей с диабетом после исключения других причин [2, 3]. Хроническая периферическая нейропатическая боль определяется как постоянная или рецидивирующая боль, длящаяся >3 месяцев и вызванная повреждением или заболеванием периферической соматосенсорной нервной системы [6]. Нейропатическая боль, обусловленная диабетом, определяется как боль, возникающая как прямое следствие нарушений соматосенсорной системы у людей с диабетом после исключения других причин [7]. От хронической болевой ДСМП страдает до четверти диабетиков [4]. Известно, что параметры ДСМП являются прогностическими показателями смертности по всем причинам и нейропатических язв стопы, а также сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [8–10]. В исследовании DIAD как сенсорные нарушения, так и нейропатическая боль были независимыми прогностическими показателями смерти от сердечных причин или несмертельного инфаркта миокарда [11]. Исследование компактно проживающей группы людей, проведенное в Великобритании, показало, что снижение чувствительности к давлению мононити 10 г является прогностическим показателем сердечно-сосудистой заболеваемости [12]. В исследовании ACCORD наличие ДСМП в анамнезе было наиболее значимым прогностическим показателем повышенной смертности пациентов с диабетом 2 типа, получающих высокоинтенсивное лечение диабета с целью достижения $HbA_{1c} < 6,0\%$ [13]. Ретроспективное когортное исследование показало повышенный риск сосудистых явлений и смертности у больных диабетом 2 типа с болевой ДСМП по сравнению с безболевой [14], а эпидемиологический обзор показал, что периферическая нейропатия — распространенная проблема, независимо связанная

со смертностью среди населения США как с диабетом, так и без [15].

Несмотря на свое значительное влияние на заболеваемость и смертность, ДСМП по-прежнему недооценивается, как врачами, так и пациентами. В исследовании компактно проживающей группы людей в Германии 77 % опрошенных с ДСМП не знали о своем нарушении, так как ответили «нет» на вопрос «Говорил ли вам когда-нибудь врач, что у вас имеется повреждение нерва, нейропатия, полинейропатия или диабетическая стопа?» Примерно четверти людей с известным диабетом никогда не проводился осмотр стоп [16]. В немецкой инициативе в сфере образования установлено, что болевая и безболевая ДСМП прежде не была диагностирована у 57 и 82 % участников с диабетом 2 типа, соответственно [17]. Подобным образом, в единовременном исследовании в Катаре 80 % пациентов с диабетом 2 типа и ДСМП сообщили, что ранее им не диагностировали и не лечили это состояние [18, 19]. Недостаточная диагностика и, следовательно, недооценка ДСМП также часто встречалась в Юго-Восточной Азии, возможно, из-за отсутствия согласия по поводу методов проверки и диагностики [20]. Действительно, недавно обсуждалось, что в большинстве стран этого региона проблемой является то, что даже простые диагностические инструменты, такие как камертон для исследования слуха, доступны только в специализированных учреждениях [20]. Среди терапевтов США, использовавших мононить весом 10 г, всего 31 и 66 % были способны правильно определить ДСМП средней / умеренной и тяжелой степени, соответственно [21].

Обзор, проведенный в Германии среди определенных групп населения, показал, что всего 38 % пациентов с болевой ДСМП (т. е. со средней интенсивностью боли за последние 4 недели > 4 по числовой шкале оценки, на которой 0 соответствует отсутствию боли и 10 соответствует наихудшей боли, которую можно вообразить) получали медикаментозное лечение, которое включало преимущественно нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность которых не показана при нейропатической боли [22]. Недостаточная диагностика и недостаточное / неправильное лечение ДСМП в клинической практике может быть связано с недостаточным выполнением рекомендаций руководств. Обзор, проведенный среди семейных врачей в Германии, показал, что всего 51 % имели очевидно положительное мнение по поводу руководств и учитывали их, чтобы лечение приносило их пациентам пользу. Врачи часто воспринимают внедрение клинических руководств как лишнюю сложность и/или ограничение свободы своих действий [23].

Цель настоящей работы, начавшейся с Международной конференции, прошедшей 11 и 12 ноября 2020 г. в ознаменование Всемирного дня диабета для достижения консенсуса по поводу диагностики и лечения диабетической сенсомоторной полинейропатии в клинической практике — представить ясные, сжатые, всеобъемлющие и практичные рекомендации и алгоритмы по обследованию, диагностике и лечению ДСМП в клинической практике.

ЭКСПЕРТЫ

Группа из 15 экспертов состояла из 14 диабетологов и 1 невролога, выбранных за свой вклад и особый опыт в области диабетической нейропатии, включая председателя (DZ) и трех со-председателей (AJMB, PK, ST). Конкретнее, участников выбрали (1) из разных географических регионов в ЕС, Великобритании, Восточной Европе, России, Ближнем Востоке, Азии и США, (2) на основании их позиции как ключевых ведущих специалистов и деятельности в качестве председателей национальных и международных медицинских ассоциаций, и (3) с учетом их предыдущего вклада в международные согласительные комиссии. Примерно половина участников входила в состав согласительной комиссии Торонто по диабетической нейропатии (AJMB, RF, PK, ST, VS, TV, DZ), тогда как три участника были соавторами официальной позиции Американской диабетической ассоциации (AJMB, RF, DZ). Окончательный список приглашенных экспертов согласовывался между председателями до официального приглашения участников.

В процессе достижения согласия эксперты делились своим личным клиническим опытом и обычным ходом диагностики и лечения ДСМП, а также изучали современную литературу и действующие руководства, чтобы представить согласованные рекомендации и определить алгоритмы для обследования, диагностики и лечения ДСМП, актуальные для клинической практики.

Целью экспертного совещания было создание согласованных рекомендаций на основе опубликованных данных, по возможности с использованием иерархического подхода при рассмотрении доказательств из систематических обзоров, метаанализов и единичных РКИ, а также собственного клинического опыта экспертов при отсутствии доказательств из клинических исследований. Чтобы прийти к согласию, использовался дельфийский метод, который представляет собой структурированную технику коммуникации, когда группа экспертов отвечает на вопросы анкет в > 2 раундах [24]. Число раундов голосования не было задано заранее в связи с намерением достичь согласия по каждой теме.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ДСМП И ДИАГНОСТИКА

Основная неврологическая оценка включает общий медицинский и неврологический анамнез, осмотр стоп и неврологическое обследование с помощью простых полуколичественных инструментов, применяемых непосредственно в кабинете [2].

Анамнез пациента и оценка неврологических признаков и симптомов

Нейропатические симптомы включают боль, которую обычно описывают как жгучую, болезненный холод, колющую, режущую, покалывающую или стреляющую боль (как от удара электрическим током), а также безболезненные симптомы нейропатии, такие как перестезии (ощущение покалывания, пощипывания или ползания муравьев), дизестезии (неприятное аномальное ощущение, спонтанное или вызванное), чувствительную атаксию (атаксия походка) или онемение (часто описывается как ощущение «завертывания в шерсть» или «ходьбы в толстых носках») [2]. Нейропатическая боль может сопровождаться гипералгезией (усиленной реакцией на болевые раздражители) и аллодинией (боль, вызываемая в норме безболезненными раздражителями, такими как контакт с носками, обувью или постельным бельем). Нейропатическая боль обычно усиливается ночью, может мешать повседневной активности и снижать качество жизни и сна [2]. В дополнение к простым ориентирующим вопросам, полезным инструментом для предварительного обследования на нейропатическую боль при диабете может служить "Douleur Neuropathique en 4 Questions" (опросник DN4), которое можно использовать в качестве компонента для оценки болевой ДСМП в клинической практике [26, 47, 48]. Нейропатические симптомы могут отражать разную патологическую физиологию, а не признаки, например, боль и перестезии могут быть связаны со степенью компенсаторной регенерации, а не степенью повреждения нервных волокон. Кроме того, симптомы могут иметь неоднородное долговременное течение, прогрессируя и ослабевая в сходной степени [49]. Результаты обследования на наличие нейропатической боли при помощи специальных инструментов могут указать направление для дальнейшего диагностического исследования и мер облегчения боли, однако не заменяют клинического суждения [50]. Интенсивность (тяжесть) нейропатической боли и ее течение можно оценить при помощи 11-балльной числовой шкалы (шкалы Ликерта) или визуальной аналоговой шкалы.

Накапливающиеся доказательства показывают повышение риска полинейропатии при преддиабете

те [51]. Среди населения Аугсбурга, Южная Германия, распространенность полинейропатии составила 28 % среди людей с выявленным диабетом, 13 % среди людей со сниженной толерантностью к глюкозе и 11 % среди людей с отклонением концентрации глюкозы натошак от нормы, тогда как среди людей с нормальной толерантностью к глюкозе она была 7 % [52]. Соответствующая распространенность болевой полинейропатии составила 13, 9, 4 и 1 % [53]. Таким образом, в клинической практике рекомендуется обследовать пациентов с преддиабетом, жалующихся на симптомы ДСМП [2].

Чаще всего при ДСМП присутствуют повреждения как мелких, так и крупных нервных волокон. Что касается утверждения о прогрессировании от поражения мелких волокон на ранней стадии (включая боль и/или дизестезии в качестве первых симптомов) до более поздней дисфункции крупных волокон, для него отсутствуют убедительные доказательства из проспективных исследований [45, 49, 54]. В противоположность этому, имеются доказательства в пользу параллельного повреждения мелких и крупных нервных волокон на ранней стадии заболевания у пациентов с недавно диагностированным диабетом 2 типа [55]. Таким образом, одинаково важно оценивать функцию как мелких, так и крупных нервных волокон при помощи методов, подходящих для использования непосредственно в кабинете.

Клиническое обследование на ДСМП включает применение полуколичественных инструментов для использования непосредственно в кабинете [45]. В клинической практике оценка функции крупных чувствительных волокон включает в основном измерение чувства вибрации (камертон Риделя-Сейфера или альтернативный вибрирующий инструмент), восприятия положения (проприоцепции) и восприятия прикосновения / давления (например, с помощью монофиламента 10 г или ипсуичского теста на восприятие прикосновения) [2, 45, 56–58]. Так как способность к восприятию вибрации физиологически снижается с возрастом, важно учитывать зависимые от возраста нормативные значения (более низкие пределы нормальной чувствительности при использовании камертона Риделя-Сейфера на дорсальной поверхности большого пальца ноги: 5/8 для возраста < 39, 4,5/8 для возраста 40–59, 4/8 для возраста 60–74, 3,5/8 для возраста > 75 лет) [56]. Если используется автоматическое устройство, такое как биотезиометр, нейротезиометр, максивиброметр, виброметр, система Vibratron или CASE IV для количественного измерения порога восприятия вибрации [59], можно применять возрастные стандартные значения, предоставленные производителем. Тест с монофиламентом, которым прикасаются к дорсальной поверхности

большого пальца, применяется для идентификации ДСМП. С помощью прикосновения монофиламентом к подошве можно также идентифицировать высокий риск изъязвления [2, 60]. Функцию мелких нервных волокон в клинической практике можно оценить, прежде всего, путем исследования чувства боли / восприятия укола острыми предметами (булавкой) и способности различать температуру [2, 45, 61, 62]. Можно использовать инструменты для оценки функции автономных мелких нервов, такие как индикаторный тест Neuronpad® для определения выработки пота кожей [63] или Sudoscan® для измерения электрохимической проводимости кожи [64], однако эти устройства применялись в клинической практике слишком редко, чтобы сделать достоверное утверждение.

Дифференциальный диагноз

Следующие отклонения должны насторожить терапевта и побудить рассмотреть иные причины ДСМП, чем диабет, а также направить пациента на подробное неврологическое обследование: (1) преимущественно двигательные нарушения, а не чувствительные, (2) выраженная асимметрия неврологических нарушений, (3) быстрое развитие или прогрессирование симптомов или нарушений, (4) мононейропатия и поражение черепно-мозговых нервов, (5) прогрессирование нейропатии несмотря на оптимизацию контроля гликемии, (6) возникновение симптомов и нарушений в верхних конечностях, (7) недиабетическая нейропатия в семейном анамнезе, (8) неврологические отклонения, превышающие типичные для ДСМП и (9) невозможность точно убедиться в диагнозе ДСМП при помощи клинического обследования с использованием вышеупомянутых полуколичественных тестов [63].

Наиболее важные дифференциальные диагнозы с точки зрения общей практики включают нейропатии, вызванные злоупотреблением алкоголем, уреимией, гипотиреозом, моноклональной гаммапатией, недостатком витамина B₁₂, парапротеинемиями, болезнью периферических артерий, раком, воспалительными и инфекционными заболеваниями и нейротоксическими препаратами. При дифференциальной диагностике ДСМП также следует учитывать, что причины могут различаться между странами, а также между городскими и сельскими областями [20]. Метаанализ показал, что у пациентов с диабетом, получающих метформин, повышен риск недостаточности витамина B₁₂ и концентрации витамина B₁₂ в сыворотке снижаются в зависимости от дозы и длительности лечения [65]. Предложено ежегодно оценивать статус витамина B₁₂ у людей с диабетом, получающих метформин [65].

Согласованные рекомендации по алгоритму предварительного обследования и диагностики ДСМП в клинической практике показаны на рис. 1.

Лечение ДСМП и нейропатической боли

Существуют три основных принципа лечения ДСМП: (1) оптимальное лечение диабета включает изменение образа жизни, интенсивный контроль

глюкозы и многофакторные меры по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, (2) фармакологическую терапию, направленную на патогенез, и (3) симптоматическое облегчение боли.

Лечение, направленное на причину

В крупном исследовании Look AHEAD с участием пациентов с диабетом 2 типа и избыточным

	Симптомы нейропатии	Признаки нейропатии / дефициты / нарушения	
СКРИНИНГ	Анамнез пациента • Особенности нейропатической боли ¹ • Тяжесть боли (ЧОШ или ВАШ) • Безболезненные симптомы (например, перестезии, онемение, искажение чувствительности, неустойчивость, падения)	Функциональная проверка мелких нервных волокон	Функциональная проверка крупных нервных волокон
		• Боль / чувство укола (укол булавкой)*	• Ощущение вибрации (камертон)*
КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ	Можно использовать диагностические инструменты для количественной оценки нейропатических симптомов ²	Двухстороннее нарушение восприятия вибрации при исследовании с камертоном (крупные волокна) и/или испытание с булавочным уколом (мелкие волокна)**	
		Дополнительные функциональные исследования мелких волокон	Дополнительные функциональные исследования крупных волокон
		• Температурная чувствительность	• Чувство прикосновения / давления (монитор 10 г) • Проприоцепция • Ахиллов рефлекс***
		Можно использовать диагностические инструменты для количественной оценки нейропатических признаков ³ Можно использовать количественное исследование чувствительности (QST), если необходимо	
ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ ДИАГНОЗ+		Подтверждение нейропатии мелких волокон	Подтверждение нейропатии крупных волокон
		• Плотность внутриэпидермальных нервных волокон [#]	• Исследования скорости проведения по нерву (ЭНМГ)
	<p>Можно использовать диагностические инструменты для количественной оценки нейропатических симптомов²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Анамнез пациента: рассмотрите другие возможные причины полинейропатии • Оценка лабораторных показателей для дифференциальной диагностики (рекомендуется: витамин В₁₂, электрофорез белков сыворотки, расчетная СКФ, ТСГ, клинический анализ крови, ферменты печени, витамин D, магния) <p>Болевая ДСМП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наличие нейропатической боли и признаков ДСМП с таким же распределением указывает на возможную болевую ДСМП • Нейропатическая боль с правдоподобным нейроанатомическим распределением, т. е. дистально-симметричным, возможна в отсутствие клинически очевидной ДСМП • Симптомы мешают повседневной деятельности и сну 		

Рис. 1. Согласованные рекомендации по алгоритму обследования и диагностики ДСМП в клинической практике.

Сноски / сокращения: * В целях предварительного обследования может быть приемлем единичный тест. Аномальный результат единичного теста с обеих сторон дает основания предполагать ДСМП и может потребоваться более подробное диагностическое обследование; ** минимальные критерии для диагноза ДСМП в клинической практике; *** ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: у здоровых пожилых людей рефлекс могут отсутствовать; ⁺ Подтвержденный диагноз ДСМП по согласованным критериям Торонто [5], рассмотрите возможность направления к неврологу при необходимости; [#] Обычно ограничено редкими сложными случаями, в которых диагноз неопределенный. ¹ "Douleur Neuropathique en 4 Questions" (опросник DN4) можно использовать для проверки на наличие характеристик нейропатической боли. ² Включает, например, оценку симптомов нейропатии (NSS), общую оценку симптомов (TSS) или общую оценку симптомов нейропатии-6 (NTSS-6). ³ Включает, например, оценку инвалидности вследствие нейропатии (NDS), Мичиганский инструмент для проверки на нейропатию, часть обследования (MNSI-E), модифицированную оценку клинической нейропатии Торонто (mTCNS) или Ютскую шкалу ранней нейропатии (UENS). ДСМП: диабетическая сенсомоторная полинейропатия; СКФ: расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЧОШ: числовая оценочная шкала; ВАШ: визуальная аналоговая шкала; ТСГ: тиреостимулирующий гормон; ЭНМГ: электронейромиография.

весом или ожирением в группе, где применялась интенсивная программа изменения образа жизни, сосредоточенная на снижении веса путем ограничения калорийности и повышения физической активности, прогрессирование нейропатических симптомов, но не признаков нейропатии, было менее выраженным, чем в группе, где использовалась программа поддержки и просвещения при диабете [74]. Исследование DCCT/EDIC показало, что интенсивная инсулиновая терапия, направленная на достижение почти нормальной гликемии, необходима для предотвращения, хотя не полностью, или задержки прогрессирования ДСМП у пациентов с диабетом 1 типа. Однако нет убедительных доказательств, что интенсивная терапия диабета у пациентов с диабетом 2 типа благоприятно сказывается на развитии или прогрессировании ДСМП. В исследовании Steno 2 оценивалось влияние многофакторных мер по снижению сердечно-сосудистого риска на осложнения диабета, однако в нем не удалось показать благоприятного воздействия на ДСМП [75–77]. Тем не менее, общепринято, что следует оптимизировать контроль глюкозы для предотвращения или замедления прогрессирования ДСМП у людей с диабетом 1 и 2 типа [2].

Фармакотерапия, направленная на патогенез

Патогенез диабетической нейропатии многофакторный [78]. Гипергликемия и дислипидемия приводят к избытку патологического субстрата в митохондриях, что приводит к дисфункции митохондрий и чрезмерному образованию реактивных форм кислорода (РФК) и карбониллов. Стрессовое повреждение ядерной ДНК под действием РФК и карбонила активирует поли (АДФ-рибозо) полимеразу-1 (PARP1). Ингибирование ключевых гликолитических ферментов на предшествующих стадиях под действием окислительного стресса активирует основные пути, участвующие в развитии диабетической нейропатии: полиоловый путь, гексозамновый путь, активность протеинкиназы С (ПКС) и путь конечных продуктов гликирования (КПГ) [79]. На основании этих патогенетических механизмов была введена фармакотерапия, благоприятно влияющая на лежащий в основе нейропатический процесс, а не просто симптоматически облегчающая боль [80].

Для клинического применения в качестве препаратов лицензированы антиоксидант α -липоевая кислота и бенфотиамин (дериват тиамин и ингибитор КПГ), которые одобрены для лечения ДСМП в нескольких странах [81, 82]. Актовегин, депротенинизированный ультрафильтрат телячьей крови и ингибитор поли (АДФ-рибозо) полимеразы (PARP), разрешен к применению главным образом в России

и странах Восточной Европы, а ингибитор альдозо-редуктазы эпалрестат продается только в Японии и Индии [83, 84]. Несколько метаанализов показали, что инфузии α -липоевой кислоты (600 мг в/в в сутки) облегчали симптомы нейропатии и дефициты через 3 недели. Кроме того, лечение α -липоевой кислотой в дозе 600 мг раз или дважды в сутки внутрь в течение 5 недель и 6 месяцев, соответственно, снижало основные симптомы ДСМП, включая боль, парестезии и онемение [82, 85–94]. В исследовании NATHAN 1 отмечено снижение нейропатических дефицитов через 4 года у пациентов с ДСМП от легкой до умеренной степени, в основном бессимптомной [86]. В противоположность этому, витамин Е (смешанные токотриенолы) — еще один антиоксидант, который не снизил нейропатические симптомы через 1 год лечения [95]. Исследование BENDIP показало, что нейропатические симптомы, с NSS в качестве основной конечной точки, снизились через 6 недель лечения бенфотиамином в дозе 300 мг дважды в сутки, но не 300 мг раз в сутки [96]. Возможно, что дальнейшие долговременные РКИ дадут более прочные обоснования для применения в клинической практике. И α -липоевая кислота, и бенфотиамин обладают благоприятными показателями безопасности даже при длительном лечении. Обзор обычных доз, наиболее частых нежелательных явлений (НЯ) и научных доказательств, представлен в табл. 1 [87–94, 96–107].

Симптоматическое лечение болевой ДСМП

Следующие общие вопросы фармакологической терапии нейропатической боли требуют внимания [108, 109]:

- Необходимо провести пробную терапию и выявить эффективный препарат для каждого пациента путем внимательного титрования дозы с учетом эффективности и побочных явлений.
- Делать вывод об отсутствии эффективности следует только через 2–4 недели лечения в подходящей дозе.
- Снижение боли на 30–49 % можно считать «клинически значимым» ответом. Снижение > 50 % можно считать «устойчивым» облегчением боли со значимым благоприятным воздействием на нарушения сна, утомляемость и депрессию, а также качество жизни, функционирование и работу.
- Поскольку данные из клинических исследований дают основания предполагать максимальный ответ на любую монотерапию 50 %, можно использовать сочетания обезболивающих средств.
- Необходимо учитывать возможные межлекарственные взаимодействия, учитывая, что диабетики часто принимают много лекарств.

Таблица 1. Дозы, нежелательные явления и научные доказательства для способов фармакологической терапии, используемых для лечения ДСМП в клинической практике

Препарат	Класс	Начальная доза (мг/сут)	Поддерживающая доза (мг/сут.)	Режим введения	Макс. разрешенная доза (мг/сут.)*	Очень частые нежелательные явления**	Уровень доказательств
Лечение симптоматической ДСМП, направленное на патогенез							
α-липовая кислота [°]	Антиоксидант	600 (внутри или в/в)	600 (внутри)	За 1 раз	600 (в/в и внутри)	Нет	Метаанализы [87–94]
Бенфотиамин [°]	Производное витамина В ₁	120–600	300	За 1 раз или в течение дня	450	Нет	РКИ [96, 100]
Симптоматическое лечение болевой ДСМП							
Габапентин [°]	α ² δ лиганд кальциевых каналов	300–600	1200–3000	Разделить на 3–4 приема	3600 (при норм. функции почек)	Сонливость, головокружение, атаксия, вирусные инфекции, усталость, лихорадка	Метаанализы [§] [94, 97, 98] кокрановский обзор [99]
Прегабалин ^{#§}	α ² δ лиганд кальциевых каналов	75–150	150–450	Разделить на 2–3 приема	600 (при норм. функции почек)	Сонливость, головокружение, головная боль	Метаанализы [93, 94, 97, 98, 101, 102] Кокрановский обзор [103]
Дулоксетин ^{#§}	ИОЗСН	30	60	1 раз	120	Сонливость, головокружение, тошнота, сухость во рту	Метаанализы [93, 94, 97, 98, 101, 102, 104] Кокрановский обзор [106]
Венлафаксин (замедл. высвоб.)	ИОЗСН	37,5	150–225	Разделить на 2–3 приема	375	Бессонница, головокружение, седация, головная боль, тошнота, сухость во рту, запор, гипергидроз (вкл. ночную потливость)	Метаанализы [93, 94, 98, 101, 104]
Амитриптилин [°]	ТЦА	10–25	25–100	2 дозы	150 (дозы более 100 мг следует использовать осторожно)	Сонливость, головокружение, головная боль, дизартрия, агрессия, сухость во рту, тошнота, запор, набор веса, гипергидроз, тахикардия, сердцебиения, ортостатическая гипотензия, тремор, расстройство аккомодации, заложенность носа, сонливость	Метаанализы [98, 104]
Трамадол ^{°§} (замедл. высв.)	Слабый μ-опиоид, ИОЗС	50–100	100–200	Распределить на день	400	Вертиго, тошнота	Метаанализы [93, 94, 101]
Оксикодон ^{°§} (замедл. высв.)	Сильный μ-опиоид	10–20	20–50	Распределить на день	400 (в отдельных случаях)	Седация (от усталости до сонливости), вертиго, головная боль, тошнота, запор (в отдельных случаях до непроходимости кишечника), рвота, зуд, сонливость	Метаанализы [94, 98] Кокрановский обзор [105]
Талентадол ^{°§} (замедл. высв.)	Сильный μ-опиоид, ИОЗСН	50–100	До 200	Распределить на день	500	Вертиго, головная боль, тошнота, рвота	Метаанализы [93, 94, 101, 102]
Местные обезболивающие средства							
Капсаицин 8 % пластырь ^{#§}	Агонист TRPV1	н/п	н/п	Пластырь накладывается на 30 мин. Каждые 60–90 дней	716 (эквивалент 4 пластырей)	Боль и покраснение в месте наложения	Одно РКИ [107]

Сноски / сокращения: ° Национальное разрешение для лечения ДСМП; #Разрешение Европейского Агентства по лекарственным средствам (ЕМА) для лечения нейропатической боли или болевой ДСМП; § Разрешение Управления по контролю продуктов питания и лекарств США (FDA) для лечения нейропатической боли или болевой ДСМП; * на основании общих характеристик препарата (ОХП) исходных продуктов согласно ЕМА или Федеральному институту лекарств и медицинских устройств Германии (VfArM); ** Частота явления > 1/10 в соответствии с ОХП исходного препарата ЕМА или VfArM; §смешанные результаты; ДСМП: диабетическая сенсомоторная полинейропатия; в/в: внутривенно; н/п: неприменимо; РКИ: рандомизированные контролируемые исследования. TRPV1: ванилоидный канал-1 транзитного рецепторного потенциала; ИОЗС: ингибиторы обратного захвата серотонина; ИОЗСН: ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина; ТЦА: трициклические антидепрессанты.

ГАБАПЕНТИНОИДЫ

Прегабалин — наиболее часто изучаемый препарат при ДСМП. В отличие от габапентина, он показывает линейное, зависимое от дозы всасывание в терапевтическом диапазоне доз и более быстрое наступление действия [2]. Прегабалин и габапентин можно использовать для пациентов с нарушенной функцией печени и автономной нервной системы, а также в заметно сниженных дозах для пациентов с дисфункцией почек. Однако их применение связано с набором веса, отеком и НЯ со стороны центральной нервной системы, такими как сонливость или головокружение (табл. 1). Их следует применять с осторожностью для пациентов, принимающих пиоглитазон или страдающих застойной сердечной недостаточностью класса III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Обобщенный анализ данных исследований показал, что риск НЯ связан с повышением дозы прегабалина, но не с пожилым возрастом [110]. В раннем метаанализе сообщается, что лечение прегабалином облегчало нейропатическую боль у пациентов с болевой ДСМП в степени, зависимой от дозы, доза 600 мг/сутки была эффективнее, чем 300 мг/сутки [111]. В недавнем кокрановском обзоре сделано заключение, что прегабалин эффективен при болевой ДСМП, при этом некоторым людям прегабалин приносит значительную пользу, тем не менее, у большего числа польза умеренная, и у многих польза отсутствует или они прекращают лечение [103]. Кроме того, в вышеупомянутых недавних систематических обзорах предлагается низкая сила доказательств для прегабалина [93, 101]. В другом кокрановском обзоре сделано заключение, что габапентин в дозах 1800–3600 мг в сутки может обеспечить достаточно эффективное облегчение боли у некоторых людей с болевой ДСМП. Примерно у 3–4 из 10 участников с нейропатической болью удалось добиться облегчения боли > 50 % при помощи габапентина, в сравнении с 1–2 в группе плацебо. В исследовании COMBO-DN прегабалин (300 мг в сутки) был менее эффективен при болевой ДСМП, чем дулоксетин (60 мг в сутки), хотя при максимальных дозах различий не обнаружено (прегабалин 600 мг в сутки и дулоксетин 120 мг в сутки) [112]. Недавний метаанализ дает основания полагать, что неправильное применение и злоупотребление габапентиноидами представляет собой растущую проблему в США и Европе. Таким образом, при применении в популяциях повышенного риска необходима осторожность и внимание к возможным признакам неправильного применения или злоупотребления [113].

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (ТЦА)

Предположительные механизмы облегчения боли под действием антидепрессантов включают подавление обратного захвата норадреналина и/или серотонина в синапсах центральной нисходящей системы контроля боли и действие как антагонистов NMDA рецепторов. Среди ТЦА amitriptilin применяется при болевой ДСМП шире, чем нортриптилин, имипрамин и дезипрамин [98, 104]. Наиболее распространенные НЯ ТЦА включают усталость, сухость во рту и набор веса. ТЦА противопоказаны пациентам с ортостатической гипотензией, гиперплазией предстательной железы, закрытоугольной глаукомой, недавним (< 6 месяцев) инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, желудочковыми аритмиями в анамнезе, значительными заболеваниями проводящей системы и синдромом удлинения интервала QT. Антихолинергические побочные явления могут усугубить автономную нейропатию сердечно-сосудистой системы и толстой кишки (табл. 1), и пожилым не следует применять дозы > 100 мг.

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА-НОРАДРЕНАЛИНА (ИОЗСН)

Семь РКИ подтвердили, что дулоксетин снижает тяжесть нейропатической боли у пациентов с болевой ДСМП эффективно и в клинически значимой степени. В систематических обзорах неизменно сообщается об эффективности при умеренной силе доказательств [93, 101, 106]. Установлено, что тяжесть боли, но не переменные, относящиеся к диабету, позволяет прогнозировать величину эффекта дулоксетина при болевой ДСМП [114]. Преимущества включают благоприятное воздействие на сопутствующую депрессию, частое сопутствующее заболевание у пациентов с болевой ДСМП [115], и, в отличие от ТЦА и габапентиноидов, препарат не вызывает набора веса. Однако дулоксетин следует избегать пациентам со значительными заболеваниями почек или печени, и наиболее частые побочные явления включают сонливость, головную боль и тошноту (табл. 1). Во время лечения нужно следить за артериальным давлением и учитывать риск кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты. При прекращении лечения дулоксетином следует учитывать возможность потенциальных симптомов отмены, которые наблюдались в 6–55 % РКИ [116].

ОПИОИДЫ

Наиболее изученные опиоиды при болевой ДСМП — трамадол (слабый опиоидный агонист и ИОЗСН), оксикодон (μ-опиоидный агонист) и тапентадол (μ-опиоидный агонист и ИОЗСН). Однако в кокрановских обзорах сделано заключение, что доступны лишь ограниченные доказательства из мелких иссле-

дований с использованием оксикодона и трамадола при болевой ДСМП [105, 117]. Частые побочные явления включают сонливость, головные боли и тошноту (табл. 1). Так как трамадол и тапентадол обладают свойствами ингибитора обратного захвата серотонина, их не следует комбинировать с серотонинергическими препаратами (предостережение: серотониновый синдром). Согласно недавнему анализу РКИ с участием пациентов с хронической неонкологической болью, доказательства из высококачественных исследований говорят о том, что применение опиоидов связано со статистически значимым, но небольшим облегчением боли и улучшением физической функции, а также повышает риск рвоты по сравнению с плацебо [118]. Сравнение опиоидов с неопиоидными альтернативами дает основания предполагать сходную пользу при боли и нарушении функции, хотя доказательства были получены из исследований от низкого до умеренного качества. В более длительных исследованиях облегчение боли благодаря опиоидам было менее выраженным, возможно, из-за толерантности к опиоидам или индуцированной опиоидами гипералгезии [118]. В европейских рекомендациях для клинической практики по применению опиоидов при хронической неонкологической боли недавно предложено сначала оптимизировать утвержденные способы нефармакологического лечения и неопиоидные обезболивающие средства, и только после этого рассматривать лечение опиоидами, если утвержденные нефармакологические способы или неопиоидные обезболивающие средства неэффективны и/или не переносятся и/или противопоказаны [119]. В ретроспективном популяционном когортном исследовании нежелательные исходы чаще встречались среди пациентов с полинейропатией (68 % с диабетом), получающих длительную (> 90 дней) опиоидную терапию в сравнении с кратковременной (< 90 дней), включая депрессию, нарушение функционального статуса, зависимость от опиоидов и передозировку опиоидов [120], что поддерживает ограничение длительности лечения опиоидами 3 месяцами, если это возможно. Таким образом, предотвращение вреда, связанного с опиоидами — важный вопрос в клинической практике [121].

МЕСТНЫЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Лечение местными обезболивающими средствами может быть альтернативой системной фармакологической терапии, так как связано с меньшей частотой побочных явлений и меньшим риском межлекарственных взаимодействий. Капсаицин, высокоселективный агонист ваниллоидных каналов-1 с транзиторным рецепторным потенциалом (TRPV1), разрешен к применению в форме пластыря 8 % для лечения периферической нейропатической

боли [122], однако его не следует применять при наличии активных повреждений кожи. В одном РКИ с участием пациентов с болевой ДСМП 8 % капсаицин в форме пластыря, который накладывали на 30 минут, обеспечивал умеренное облегчение боли в течение 3 месяцев [107]. Применение требует обученного персонала и подходящей инфраструктуры, и его можно повторять каждые 2–3 месяца при необходимости (табл. 1). В кокрановском обзоре, посвященном местному применению капсаицина в низких дозах (0,025–0,075 %), сообщается, что сделать выводы невозможно из-за недостаточных данных [123].

Лидокаин в форме 5 % пластыря применяется при нейропатической боли вследствие постгерпетической невралгии [124], однако недостаточно изучен у пациентов с болевой ДСМП.

ПРОЧИЕ СПОСОБЫ

Простые обезболивающие средства (например, ибупрофен, диклофенак, парацетамол) не считаются подходящим вариантом лечения болевой ДСМП. Что касается препаратов на основе конопли, потенциальные риски могут перевесить потенциальную пользу при хронической нейропатической боли [125], и лечение нейропатической боли, обусловленной ДСМП, каннабиноидным препаратом Сативекс было неэффективным [126, 127].

Люди с диабетом подвергаются риску развития недостаточности витамина D, витамина B₁₂ и/или других витаминов группы B [65, 128–130]. Пациентам с недостаточностью необходимы добавки этих витаминов. Показано, что добавка витамина B₁₂ пациентам с недостаточностью и ДСМП эффективно снижает нейрофизиологические отклонения, интенсивность боли и судомоторную функцию [131]. Избыток витамина B₆ может вызвать нейротоксичность [132–135]. Магний — естественный антагонист кальция, как известно, способный блокировать возбудимость NMDA рецептора и важный для проведения нервных импульсов [136]. Данные дают основания полагать, что диабет и ДСМП связаны со снижением концентрации магния [137–139]. При недостаточности магния описаны такие симптомы, как парестезии и онемение [140, 141]. Таким образом, добавки магния могут быть актуальны для диабетиков с недостаточностью магния, однако чтобы сделать общие выводы, необходимы дальнейшие исследования.

Комбинированное лечение обезболивающими препаратами

В целом, всего 50 % пациентов с болевой ДСМП отвечает на монотерапию обезболивающими средствами [31, 109]. Таким образом, пациентам с лишь частичным ответом или непереносимыми побочными

явлениями, не позволяющими далее титровать дозу, требуется комбинированная фармакологическая терапия. Это согласуется с тем, что пациентам следует предлагать доступные способы лечения пошагово. Эффективная обезболивающая терапия предполагает благоприятный баланс между облегчением боли и побочными явлениями, не подразумевая максимального эффекта. Синергические взаимодействия сочетаний лекарств могут обеспечить лучшее обезболивание при меньшем количестве побочных явлений, чем монотерапия, за счет воздействия на разные механизмы [31, 109]. Хотя доказательства преимуществ комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ограничены [142–144], пациенты, не переносящие высокие дозы или не испытывающие значимого облегчения боли, могут получить пользу от комбинированной фармакологической терапии, в частности, от сочетания габапентиноидов и антидепрессантов [145–147]. В исследовании COMBO-DN титрование монотерапии до высоких доз прегабалина (300 мг дважды в сутки) или дулоксетина (60 мг дважды в сутки) у пациентов с болевой ДСМП, не отвечающих на лечение, было настолько же эффективно, как сочетание обоих препаратов (300 мг/сутки и 60 мг/сутки) в течение 8 недель [112]. В ис-

следовании OPTION-DM изучалось, обеспечивает ли сочетание двух препаратов (дулоксетина, прегабалина и амитриптилина) дополнительное обезболивание по сравнению с монотерапией (исследования Selvarajah и соавт.). Преимущества и недостатки различных препаратов и классов препаратов, используемых для лечения болевой ДСМП, с учетом различных сопутствующих заболеваний, связанных с диабетом, а также потенциальных межлекарственных взаимодействий, представлены в табл. 2 [148].

Нефармакологическое лечение

Так как полностью удовлетворительной фармакологической терапии болевой ДСМП нет, всегда следует рассматривать нефармакологические способы лечения, такие как психологическая поддержка, физические меры, чрескожная электростимуляция нервов или мышц и иглоукалывание, несмотря на относительно низкий уровень доказательств [91]. У пациентов со стойкой болевой ДСМП стимуляция спинного мозга ведет к выраженному облегчению боли и улучшению качества жизни [149–151]. Такой инвазивный способ лечения следует оставить для пациентов, не отвечающих на комбинированную терапию обезболивающими средствами.

Таблица 2. Дифференциальная терапия ДСМП с учетом сопутствующих заболеваний и взаимодействий (по материалам Ziegler и соавт. [148], с изменениями)

Препарат / класс	Дулоксетин	Габапентиноиды (прегабалин / габапентин)	Трициклические антидепрессанты	Опиоиды	Капсаицин пластырь 8 %	α-липоевая кислота / бенфотиамин
Депрессия	+ ^a	± ^a	+	±	±	±
Генерализованное тревожное расстройство	+	+	+	+	±	±
Бессонница	+	+	+	+	+	±
Автономная нейропатия	±	±	↓ ^b	↓ ^c	±	+ ^d
Ожирение	±	↓	↓	±	±	±
Ишемическая болезнь сердца	±	±	↓	±	±	±
Концентрация сахара в крови натощак	(↓)	±	(↓)	±	±	(+) ^d
Печеночная недостаточность	↓	±	Корректировка дозы ^e	Корректировка дозы ^e	±	±
Тяжелая печеночная недостаточность	↓	Корректировка дозы	Корректировка дозы ^e	Корректировка дозы ^e	±	±
Взаимодействия	↓	±	↓	±	±	±
Терапия, направленная на патогенез	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да

Сноски / сокращения: + благоприятные эффекты, (+) ограниченные доказательства благоприятных эффектов, ↓ неблагоприятные эффекты, (↓) ограниченные доказательства неблагоприятных эффектов; ± отсутствие значимых эффектов; a — дополнительный анксиолитический эффект при генерализованном тревожном расстройстве (ГТР); b — требуется осторожность при расстройствах мочеиспускания или сердечно-сосудистой автономной нейропатии из-за антихолинергических побочных явлений; c — необходима осторожность в связи с замедлением желудочно-кишечного транзита при желудочно-кишечной нейропатии; d — относится только к α-липоевой кислоте; e — в зависимости от единичного агента; ДСМП: диабетическая сенсомоторная полинейропатия.



Рис. 2. Согласованные рекомендации по алгоритму выбора способов ДСМП в клинической практике.

Сноски / сокращения: + При доступности. Также уменьшает дефициты / нарушения / признаки; *согласно Pop-Busui и соавт. [2]; ** подробнее см. на рис. 3 (алгоритм комбинирования обезболивающих средств); ССЗ: сердечно-сосудистые заболевания; ДСМП: диабетическая сенсомоторная полинейропатия; СКФ: расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТСГ: тиреостимулирующий гормон; КЖ: качество жизни.

На рис. 2 показаны согласованные рекомендации по алгоритму выбора способов ДСМП в клинической практике.

Согласованные рекомендации по алгоритму моно- и комбинированной терапии обезболивающими препаратами и нефармакологического лечения болевой ДСМП в клинической практике показаны на рис. 3.

ВЫВОДЫ

Растущее бремя диабета и его осложнений, включая ДСМП, представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения, как на региональном, так и на глобальном уровне. Хотя за последние десятилетия достигнут прогресс в понимании патологической физиологии ДСМП, диагностика и лечение этого состояния по-прежнему недостаточно эффективны. Таким образом, необходимы эффективные стратегии для устранения этих недостатков. Для уменьшения бремени, связанного с ДСМП, и ее последствий, необходимо обдумать и внедрить адекватные стратегии, направленные на раннее обнаружение и предотвращение нарушений. Так как эффективность доступных способов лечения ДСМП ограничена, оптимизация терапевтического арсенала для борьбы с ДСМП остается областью, где есть существенные неудовлетворенные медицинские потребности. Доказательства в пользу способов лечения при ДСМП, полученные

из систематических обзоров, на которых основаны рекомендации, часто не позволяют сделать заключение. Таким образом, терапевтические алгоритмы необходимо упорядочить и непрерывно обновлять, чтобы внедрить соответствующее и эффективное лечение в повседневную работу.

Литература

1. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. Diabetes Care 1988; 11: 592–7.
2. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association. Diabetes Care 2017;40:136–54.
3. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43: S135–51.
4. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. Handb Clin Neurol 2014;126:3–22.
5. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010;33:2285–93.
6. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. Pain 2019;160:53–9.
7. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:629–38.
8. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. Diabetologia 1998;41:1253–62.
9. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, et al. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure time model. J Clin Epidemiol 2000;53:519–23.
10. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. Diabetes Care 1998;21:1071–5.
11. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1547–55.
12. Brownrigg JRW, de Lusignan S, McGovern A, et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. Heart 2014;100:1837–43.

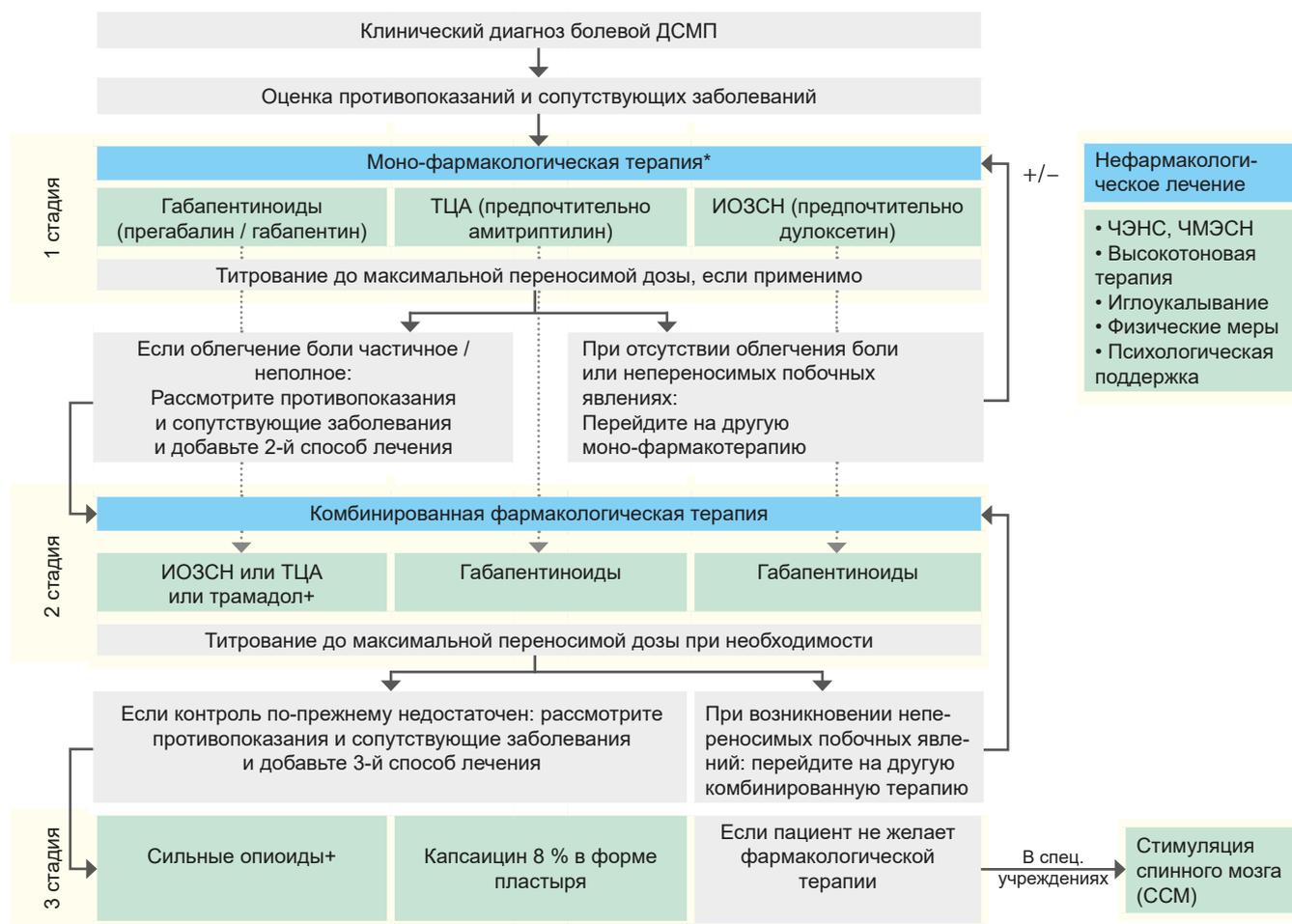


Рис. 3. Согласованные рекомендации по алгоритму фармакологической терапии обезболивающими средствами и нефармакологического лечения болевой ДСМП в клинической практике.

Сноски / сокращения: * Можно также рассмотреть лечение, направленное на патогенез; ДСМП; диабетическая сенсомоторная полинейропатия; ТЦА: трициклические антидепрессанты; ИОЗСН: ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина; ЧЭНС: чрескожная электронейростимуляция; ЧМЭСН: частотно-модулированная электромагнитная стимуляция нервов; + только для кратковременного применения, если возможно.

- Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:721–7.
- Lapin BR, Pantalone KM, Milinovich A, et al. Pain in Patients With Type 2 Diabetes-Related Polyneuropathy Is Associated With Vascular Events and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga394.
- Hicks CW, Wang D, Matsushita K, et al. Peripheral neuropathy and all-cause and cardiovascular mortality in U.S. adults: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2021;174:167–74.
- Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2013;36:1141–6.
- Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:147–54.
- Ponirakis G, Elhadd T, Chinnaiyan S, et al. Prevalence and risk factors for painful diabetic neuropathy in secondary healthcare in Qatar. *J Diabetes Investig* 2019;10:1558–64.
- Ponirakis G, Elhadd T, Chinnaiyan S, et al. Prevalence and risk factors for diabetic neuropathy and painful diabetic neuropathy in primary and secondary healthcare in Qatar. *J Diabetes Investig* 2021;12:592–600.
- Malik RA, Andag-Silva A, Dejthevaporn C, et al. Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: A focus on diabetic neuropathy. *J Diabetes Investig* 2020;11:1097–103.
- Herman WH, Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1480–1.
- Meisinger C, Bongaerts BWC, Heier M, et al. Neuropathic pain is not adequately treated in the older general population: Results from the KORA F4 survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:806–14.
- Wangler J, Jansky M. Guideline orientation of family physicians: an exploratory survey of acceptance, attitudes and experiences related to family medicine-based guidelines. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 2020;96:311–6.
- Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol* 2014;67:401–9.
- Shackelton RJ, Marceau LD, Link CL, et al. The intended and unintended consequences of clinical guidelines. *J Eval Clin Pract* 2009;15:1035–42.
- Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? *Curr Diab Rep* 2012;12:403–13.
- Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;127:285–7.
- Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R* 2011; 3: 345–52, 352.e1–21.
- Bril V, Breiner A, Perkins BA, et al. Neuropathy. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S217–21.
- Ziegler D, Keller J, Maier C, et al. Diabetic Neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021 Aug 17. Online ahead of print.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162–73.

32. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)* 2020;325–352.
33. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Neuropathic pain in adults: Pharmacological management in non-specialist settings. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018.
34. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, et al. Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *J Anesth* 2018; 32: 463–478.
35. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–e88.
36. Dosenovic S, Jelicic Kadic A, Miljanovic M, et al. Interventions for neuropathic pain: an overview of systematic reviews. *Anesth Analg* 2017;125:643–52.
37. Dosenovic S, Dujmic A, Nujic D, et al. Reasons and factors associated with inconclusiveness of systematic reviews about interventions for neuropathic pain. *J Comp Eff Res* 2021;10:67–75.
38. Margolis JM, Prinic N, Smith DM, et al. Economic impact of adherence to pain treatment guidelines in chronic pain patients. *Pain Med* 2019;20:1907–18.
39. Tapp RJ, Zimmet PZ, Harper CA, et al. Diabetes care in an Australian population: frequency of screening examinations for eye and foot complications of diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:688–93.
40. Brand SL, Musgrove A, Jeffcoate WJ, et al. Evaluation of the effect of nurse education on patient-reported foot checks and foot care behaviour of people with diabetes receiving haemodialysis. *Diabet Med* 2016:204–7.
41. Lewis JE, Morris K, Powell T, et al. Combining diabetic foot and retinopathy screening: A step in the right direction? – a feasibility study. *SAGE Open Med* 2020; 8: 2050312120946244.
42. Binns-Hall O, Selvarajah D, Sanger D, et al. One-stop microvascular screening service: an effective model for the early detection of diabetic peripheral neuropathy and the high-risk foot. *Diabet Med* 2018;35:887–94.
43. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diab Endocrinol* 2019;7:938–48.
44. Ahmad Sharoni SK, Minhat HS, Mohd Zulkefli NA, et al. Health education programmes to improve foot self-care practices and foot problems among older people with diabetes: a systematic review. *Int J Older People Nurs* 2016:214–39.
45. Gylfadottir SS, Weeracharoenkul D, Andersen ST, et al. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues. *J Diabetes Investig* 2019;10:1148–57.
46. Apfel SC, Asbury AK, Bril V, et al. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *J Neurol Sci* 2001;189:3–5.
47. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 2012;29:578–85.
48. Themistocleous AC, Ramirez JD, Shillo PR, et al. The Pain in Neuropathy Study (PINS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain* 2016;157:1132–45.
49. Ma'ā'ā' LL, Charles M, Witte DR, et al. Prospective study of neuropathic symptoms preceding clinically diagnosed diabetic polyneuropathy: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 2019;42:2282–9.
50. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199–203.
51. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep* 2012;12:376–83.
52. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008;31:464–9.
53. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393–400.
54. Spallone V, Greco C. Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Diab Rep* 2013;13:533–49.
55. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2014;63:2454–63.
56. Martina ISJ, van Koningsveld R, Schmitz PIM, et al. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998;65:743–7.
57. Rayman G, Vas PR, Baker N, et al. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes Care* 2011;34:1517–8.
58. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl 1) e3266.
59. Yang Z, Zhang Y, Chen R, et al. Simple tests to screen for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
60. Petkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250–6.
61. Paisley AN, Abbott CA, van Schie CHM, et al. A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet Med* 2002;19:400–5.
62. Viswanathan V, Snehalatha C, Seena R, et al. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. *Postgrad Med J* 2002;78:541–2.
63. Papanas N, Boulton AJM, Malik RA, et al. A simple new noninvasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2013;30:525–34.
64. Novak P. Electrochemical skin conductance: a systematic review. *Clin Auton Res* 2019;29:17–29.
65. Yang W, Cai X, Wu H, et al. Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes* 2019;11:729–43.
66. Young MJ, Boulton AJ, Macleod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150–4.
67. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. *Diabetologia* 1995;38:1425–33.
68. Bastyr EJ, Price KL, Bril V. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther* 2005;27:1278–94.
69. Bril V, Tomioka S, Buchanan RA, et al. Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabet Med* 2009;26:240–6.
70. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical twostep quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281–9.
71. Singleton JR, Bixby B, Russell JW, et al. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13:218–27.
72. Zilliox LA, Ruby SK, Singh S, et al. Clinical neuropathy scales in neuropathy associated with impaired glucose tolerance. *J Diabetes Complicat* 2015;29:372–7.
73. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med* 2012;29:937–44.
74. Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia* 2017;60:980–8.
75. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014;37:31–8.
76. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343 d4169.
77. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J Med.* 2008;358:580–91.
78. Biessels GJ, Bril V, Calcutt NA, et al. Phenotyping animal models of diabetic neuropathy: a consensus statement of the diabetic neuropathy study group of the EASD (Neurodiab). *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:77–87.
79. Bonhof GJ, Herder C, Strom A, et al. Emerging Biomarkers, Tools, and Treatments for Diabetic Polyneuropathy. *Endocr Rev* 2019;40:153–92.
80. Boulton AJM, Kempler P, Ametov A, et al. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:327–33.
81. Balakumar P, Rohilla A, Krishan P, et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacol Res* 2010;61:482–8.
82. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2721–31.
83. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1479–84.
84. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006;29:1538–44.
85. El-Nahas MR, Elkannishy G, Abdelhafez H, et al. Oral Alpha Lipoic Acid Treatment for Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020;20:1531–4.
86. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011;34:2054–60.
87. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114–21.
88. McCluff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:377–85.
89. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, et al. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012;2012 456279.
90. Cakici N, Fakkal TM, van Neck JW, et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2016;33:1466–76.

91. Amato Nesbit S, Sharma R, Waldfoegel JM, et al. Nonpharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2018;1–11.
92. Nguyen N, Takemoto JK. A Case for Alpha-Lipoic Acid as an Alternative Treatment for Diabetic Polyneuropathy. *J Pharm Pharm Sci* 2018;21:192s–9s.
93. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, et al. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. Rockville (MD), 2017.
94. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract* 2014;14:167–84.
95. Hor CP, Fung WY, Ang HA, et al. Efficacy of Oral Mixed Tocotrienols in Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 444–452.
96. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:600–5.
97. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009;9:6.
98. Liampas A, Reksatina M, Vadalouca A, et al. Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review. *Pain Ther* 2021;10:55–68.
99. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007938.
100. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy—a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:71–7.
101. Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology* 2017;88:1958–67.
102. Vilar S, Castillo JM, Munuera Marti nez PV, et al. Therapeutic alternatives in painful diabetic neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Pain* 2018;31:253–60.
103. Derry S, Bell RF, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1: CD007076.
104. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:639–49.
105. Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD010692.
106. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD007115.
107. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain* 2017:42–53.
108. Ziegler D, Keller J, Maier C, et al. Diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:406–15.
109. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complicat* 2015;29:146–56.
110. Semel D, Murphy TK, Zlateva G, et al. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Fam Pract* 2010;11:85.
111. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31:1448–54.
112. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study”—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013;154:2616–25.
113. Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, et al. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs* 2021;81:125–56.
114. Ziegler D, Pritchett YL, Wang F, et al. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care* 2007;30:664–9.
115. Ziegler D, Schneider E, Boess FG, et al. Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice. *J Diabetes Complicat* 2014;28:698–704.
116. Fava GA, Benasi G, Lucente M, et al. Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: systematic review. *Psychother Psychosom* 2018;87:195–203.
117. Duehmkne RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD003726.
118. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320:2448–60.
119. Hauser W, Morlion B, Vowles KE, et al. European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - part 1: role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *Eur J Pain* 2021;25:949–68.
120. Hoffman EM, Watson JC, St Sauver J, et al. Association of long-term opioid therapy with functional status, adverse outcomes, and mortality among patients with polyneuropathy. *JAMA Neurol* 2017;74:773–9.
121. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *Lancet* 2019;394:1560–79.
122. Bonezzi C, Costantini A, Crucco G, et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2020;1–11.
123. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD010111.
124. Brix Finnerup N, Hein Sindrup S and Staehelin Jensen T. Chapter 17 - Management of painful neuropathies. In: Said G and Krarup C (eds) *Handbook of Clinical Neurology Peripheral Nerve Disorders*: Elsevier, 2013, pp. 279–290.
125. Mucke M, Phillips T, Radbruch L, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD012182.
126. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, et al. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabisbased medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 2010;33:128–30.
127. ClinicalTrials.gov. A Study of Sativex/ for Pain Relief Due to Diabetic Neuropathy, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00710424> (accessed 18 June 2021).
128. Shen L, Zhuang Q-S, Ji H-F. Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:1059–67.
129. Nix WA, Zirwes R, Bangert V, et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107:157–65.
130. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007;50:2164–70.
131. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind. Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2021;13:395.
132. Ang CD, Alviar MJM, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD004573.
133. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *N Engl J Med* 1983;309:445–8.
134. Gdynia H-J, Müller T, Sperfeld A-D, et al. Severe sensorimotor neuropathy after intake of highest dosages of vitamin B6. *Neuromuscul Disord* 2008;18:156–8.
135. Kulkantrakorn K. Pyridoxine-induced sensory ataxic neuropathy and neuropathy: revisited. *Neurol Sci* 2014;35:1827–30.
136. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95:1–46.
137. Mooren FC. Magnesium and disturbances in carbohydrate metabolism. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:813–23.
138. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle? *Diabetes* 2016;65:3–13.
139. Zhang Q, Ji L, Zheng H, et al. Low serum phosphate and magnesium levels are associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;146:1–7.
140. Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and human health: perspectives and research directions. *Int J Endocrinol* 2018;2018:9041694.
141. Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 2015;7:8199–226.
142. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352:1324–34.
143. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD008943.
144. Gilron I, Tu D, Holden RR, et al. Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. *Pain* 2015;156:1440–8.
145. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a doubleblind, randomised controlled crossover trial. *The Lancet* 2009;374:1252–61.
146. Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, et al. Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Pain* 2015;156:958–66.
147. Holbech JV, Jung A, Jonsson T, et al. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res* 2017;10:1467–75.
148. Ziegler D, Papanas N, Schnell O, et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig* 2021;12:464–75.
149. Pollard EM, Lamer TJ, Moeschler SM, et al. The effect of spinal cord stimulation on pain medication reduction in intractable spine and limb pain: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J Pain Res* 2019;12:1311–24.
150. Raghu ALB, Parker T, Aziz TZ, et al. Invasive electrical neuromodulation for the treatment of painful diabetic neuropathy: systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation* 2021;24:13–21.
151. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, et al. Effect of highfrequency (10-kHz) spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021;78:687–98.



Присоединяйтесь к порталу **VIATRIS CONNECT**

Компания VIATRIS приглашает Вас присоединиться к **VIATRISCONNECT** – универсальному portalу для медицинских специалистов.



Зарегистрируйтесь прямо сейчас!

1. Перейдите по ссылке: www.viatrisconnect-ru.com или отсканируйте QR-код
2. Нажмите на кнопку «Зарегистрироваться»

НА ПОРТАЛЕ ДЛЯ ВАС БУДУТ ДОСТУПНЫ:



Информация
по препаратам
Viatrix



Вебинары,
конференции,
конгрессы



Медицинские
новости



Информация по
терапевтическим
направлениям

КОГДА ВАШ ПАЦИЕНТ
РАДИКУЛОПАТ

НЕЙРОМИДИН® –

ингибитор холинэстеразы,
способствующий
восстановлению движений,
чувствительности
и уменьшению боли
при радикулопатии
и других нейропатиях^{1-4*}



СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ, ДО 2 МЕСЯЦЕВ^{1**}

* В составе комплексного лечения.

** Дозировка и длительность приема подбираются индивидуально, исходя из тяжести заболевания.

1. ИМП Нейромидин® табл. 20 мг от 20.01.2022; ИМП Нейромидин® р-р 5 и 15 мг/мл от 31.01.2022.

2. Нейромидин® в клинической практике / Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С., Максимова М.Ю., Маркин С.П., Самарцев И.Н., Санадзе А.Г., Строков И.А. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016.

3. Бельская Г.Н. с соавт. Применение ипидакрина (нейромидина) при мононейропатиях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(10):31–32.

4. Живолупов С.А. и соавт. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий // Журнал неврологии и психиатрии, психиатрии. – 2014. – № 8. – С. 25–31.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
RUNEU1550 от 20.09.2022

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




OlainFarm