

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№1/21

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

НЕЙРОНТИН®

СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ
НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ
БОЛИ²⁻⁴



ПЕРВЫЙ
ГАБАПЕНТИН¹



УНИКАЛЬНО*^{5,7}



УДОБНО**⁵



ДОСТУПНО⁶

Международное непатентованное название: Габапентин. Лекарственная форма: капсулы и таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство. Код АТХ: N03AX12. Показания к применению: Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых в возрасте 18 лет и старше. Эпилепсия. Монотерапия парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше. Как дополнительное средство при лечении парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 3 лет и старше. Противопоказания: Повышенная чувствительность к габапентину или вспомогательным компонентам препарата. Эпилепсия. Применение в качестве монотерапии парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у детей в возрасте до 12 лет. Применение в качестве дополнительного средства при лечении парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у детей в возрасте до 3 лет. Нейропатическая боль: Для лечения нейропатической боли у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция. Способ применения и дозы: Нейронтин® назначают внутрь независимо от приема пищи. Если необходимо снизить дозу, отменить препарат или заменить его на альтернативное средство, это следует делать постепенно в течение минимум одной недели. Нейропатическая боль у взрослых. Начальная доза составляет 900 мг/сут в три приема равными дозами; при необходимости, в зависимости от эффекта, дозу постепенно увеличивают до максимальной — 3600 мг/сут. Лечение можно начинать сразу с дозы 900 мг/сут (по 300 мг 3 раза в сутки) или можно увеличивать дозу постепенно до 900 мг в сутки в течение первых 3-х дней по следующей схеме: 1-й день: 300 мг препарата 1 раз в сутки; 2-й день: по 300 мг 2 раза в сутки; 3-й день: по 300 мг 3 раза в сутки. Парциальные судороги и эпилепсия. При эпилепсии обычно требуется длительное лечение. Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет: эффективная доза — от 900 до 3600 мг/сут. Терапию можно начать с дозы 300 мг 3 раза в сутки в первый день или увеличивать постепенно до 900 мг по схеме: 1-й день: 300 мг препарата 1 раз в сутки; 2-й день: по 300 мг 2 раза в сутки; 3-й день: по 300 мг 3 раза в сутки. В последующий день дозу можно повысить до 3600 мг/сут (разделенные на 3 равных приема). Дети в возрасте 3-12 лет: начальная доза препарата варьирует от 10 до 15 мг/кг/сут, которую назначают равными дозами 3 раза в день и повышают до эффективной приблизительно в течение 3-х дней. Эффективная доза габапентина у детей в возрасте 5 лет и старше составляет 25-35 мг/кг/сут равными дозами в 3 приема. Эффективная доза габапентина у детей в возрасте от 3-х до 5 лет составляет 40 мг/кг/сут равными дозами в 3 приема. Максимальный интервал между приемом доз препарата не должен превышать 12 часов во избежание возобновления судорог. Побочное действие: очень часто — вирусные инфекции, сонливость, головокружение, атаксия, утомляемость, лихорадка. Часто — пневмония, инфекция дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей, другие виды инфекции, средний отит, лейкопения, анорексия, повышение аппетита, враждебность, спутанность сознания, депрессия, беспокойство, нервозность, нарушение мышления, эмоциональная лабильность, судороги, гиперемия, диспепсия, анемия, тремор, бессонница, головная боль, нарушение чувствительности (например, парестезии, гипестезии), нарушение координации, инсталли, усиление, ослабление или отсутствие рефлексов, нарушение зрения (также как амблиопия, диплопия), вертиго, симптомы вазодилатации, артериальная гипотензия, одышка, бронхит, фарингит, кашель, ринит, запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта или глотки, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе, заболванывание зубов, гингивит, отек лица, пруритус (чаще всего ее описывали как кровоподтеки, возникавшие при физической травме), кожная сыпь, акне, зуд кожи, миалгия, артралгия, боль в спине, подергивания мышц, импетиго, периферические отеки, нарушение походки, астма, боль различной локализации, общее недомогание, гриппоподобный синдром, снижение концентрации лейкоцитов, повышение массы тела, травмы, переломы, судороги, связанные с падением. Форма выпуска: капсулы 100 мг, 300 мг и 400 мг. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Нейронтин® П N013567/01, П N013567/02.



ООО «Пфайзер» 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 (495) 287 5000. Факс: +7 (495) 287 5300
Служба медицинской информации Pfizer:
Medinfo.Russia@Pfizer.com, www.pfizermedinfo.ru
PP-MEU-RUS-0133 29.01.2021

* Нет аналогов габапентина для дозы 600 мг. ** Выпускается в виде капсул и делимых таблеток для удобства титрации и подбора терапии.

¹ <https://www.drugs.com/neurontin.html>, доступно 19.10.2020. ² Kadji Yildirim et al. (2003) The effectiveness of gabapentin in patients with chronic radiculopathy. The Pain Clinic. 15:3, 213-218. ³ Rice AS, Maton S. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pain. 2001 Nov;94(2):1215-24. ⁴ Backonja M et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA. 1998 Dec 2; 280(21):1831-6. ⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Нейронтин® П N013567/01, № П N013567/02. ⁶ <https://apfeca.ru>, доступно 19.10.2020. ⁷ IMS Global Data.

VIATRIS™ 1

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 1 / 21

СОДЕРЖАНИЕ

От редактора

Возможное повышение распространенности хронической боли после пандемии COVID-19 3
Daniel J. Clauw, Winfried Hauser, Steven P. Cohen, Mary-Ann Fitzcharles

Обзоры

Роль ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как неостигмин и ривастигмин, для борьбы с хронической болью и когнитивной дисфункцией при старении: обзор недавних примеров клинического применения 9
Jabril Eldufani, Gilbert Blaise

Портреты пациентов с нейропатической болью 19
А. Б. Данилов, И. М. Шугурова

Мнение экспертов

Возможно, альфа-липоевая кислота может защитить больных диабетом от инфекции COVID-19 25
Erkan Curea, Medine Cumhur Cureb

Клинические исследования

Боль при болезни Фабри: пациенты и параллели в доклинических исследованиях 29
J. Anthony, Jr. Burand, Cheryl L. Stucky

Конференции и конгрессы

Место витаминов группы В в лечении заболеваний периферической нервной системы 47
По итогам спутникового симпозиума компании «BAUSCH-HEALTH» в рамках XI Междисциплинарного международного конгресса 20 ноября 2020 г., Москва
Ал. Б. Данилов, Ан. Б. Данилов, А. В. Наумов, И. В. Гурьева

В помощь врачу

Боль в спине. Клинические рекомендации и реальная практика 53
А. Б. Данилов

Новые лекарства

Эффективность и безопасность профилактической терапии мигрени фреманезумабом: новые данные 58
Я. Б. Скиба, А. Б. Данилов

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 ИД: Гейне М.В.

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

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

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

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

Адрес редакции:

127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Возможное повышение распространённости хронической боли после пандемии COVID-19

(Реферативный перевод)

Daniel J. Clauw^a, Winfried Hauser^{b, c}, Steven P. Cohen^{d, e}, Mary-Ann Fitzcharles^{f, g}

^a Отделение анестезиологии, медицины (ревматологии) и психиатрии, Центр исследований хронической боли и усталости, медицинская школа Мичиганского Университета, Анн-Арбор, Мичиган, США

^b Кафедра психосоматической медицины и психотерапии, Мюнхенский технический университет, Мюнхен, Германия

^c Отделение внутренних болезней I, клиника Саарбрюккена, Саарбрюккен, Германия

^d Кафедра анестезиологии и медицины критических состояний, неврология, физиотерапия и реабилитация, медицинская школа Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

^e Университет здравоохранения вооруженных сил, Вифезда, Мэриленд, США

^f Кафедра ревматологии, Университет МакГилла, Монреаль, Квебек, Канада

^g Отделение лечения боли Алана Эдвардса, Университет МакГилла, Монреаль, Квебек, Канада

1. ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 повлияла на жизни и здоровье людей во всем мире и возможно, что в будущем проявятся какие-то дополнительные последствия. Эта пандемия нарушила повседневную жизнь во всех сферах, затронув людей, страдающих от хронической боли (ХБ), людей, инфицированных коронавирусом, вызывающим тяжелый острый респираторный синдром (SARS) — CoV2, медицинских работников и работников жизненно важных сфер, не исключая тех, кто сохранил физическое здоровье. Потери, связанные с этой пандемией, выходят за рамки просто физического заболевания; она связана со значимыми психологическими стрессовыми факторами, такими как длительные периоды ограничения контактов с другими людьми, изоляция, страх заболеть, неопределенность будущего и напряженная финансовая ситуация. Неопределенность подпитывается постоянным освещением событий средствами массовой информации (СМИ), часто с противоречивыми сведениями, разными рекомендациями органов здравоохранения в разных юрисдикциях, а также неясностью по поводу длительности и вероятности новой волны пандемии. В этом контексте можно рассмотреть потенциальные последствия COVID-19 для здоровья, относящи-

еся к ХБ, которые могут быть ноципластическими, невропатическими или ноцицептивными. Возможные варианты могут включать: (1) ХБ как часть поствирусного синдрома или в результате повреждения органов под действием вируса; (2) усиление ХБ из-за усугубления существующих болезненных физических или ментальных нарушений; (3) ХБ, появившаяся у людей, не инфицированных COVID, из-за усиления факторов риска (плохой сон, неактивность, страх, тревожность и депрессия).

Хроническую боль необходимо рассматривать в контексте биопсихосоциальной модели, согласно которой симптомы являются результатом сложного и динамичного взаимодействия между биологическими, психологическими и социальными факторами [36, 39]. Лежащие в основе предрасполагающие механизмы включают генетические факторы, боль в прошлом и травматичные события, физические или эмоциональные [2]. Состояния, сопровождающиеся хронической болью, могут провоцироваться психосоциальными стрессовыми факторами или биологическими факторами в конкретных органах, что более вероятно у индивидов с неустойчивой системой реагирования на стресс [8, 10, 24, 40, 47]. Пандемия COVID-19 имеет много особенностей, потенциально способных привести к росту распро-

странности ХБ, особенно при действии стрессовых факторов на протяжении многих месяцев.

Мировое сообщество специалистов по боли приглашается к рассмотрению возможных будущих последствий COVID-19, не только для перенесших инфекцию, но и для более широкой популяции, испытывающей психологические, социальные и экономические последствия.

2. ИНФЕКЦИИ В КАЧЕСТВЕ ФАКТОРА, ПРОВОЦИРУЮЩЕГО ХРОНИЧЕСКУЮ БОЛЬ

Острые вирусные заболевания часто сопровождаются мышечными болями и утомляемостью, а также симптомами нарушения конкретных органов, как, например, при гриппе, что отмечено во время пандемии H1N1 1918 и 2009 гг., а также коронавирусной инфекции во время эпидемии SARS [4, 17]. При оценке исходов этих инфекций почти всегда оценивают только непосредственную реакцию на острое заболевание, тогда как долговременным последствиям уделяется мало внимания. В небольшом исследовании с 22 участниками (21 из которых были медицинскими работниками), инфицированными во время эпидемии SARS, обнаружен хронический постинфекционный синдром, который проявлялся утомляемостью, диффузными болями в мышцах, депрессией и непродуктивным сном, и сохранялся почти 2 года [27]. Сходным образом некоторые пациенты с хронической распространенной болью жалуются на возникновение симптомов после предполагаемого вирусного заболевания.

Хотя некоторые инфекции вызывают специфические постинфекционные синдромы, часто наблюдается общая стереотипная реакция на любой тип инфекции. Например, до 12 % пациентов, инфицированных тремя разными возбудителями, в частности, вирусом Росс-ривер (причина эпидемического полиартрита), *Coxiella burnetii* (причина ку-лихорадки) и вирусом Эпштейна-Барра, испытывает постинфекционный синдром в форме боли, утомляемости и нарушений памяти до 12 мес. после инфекции [15]. Хотя острые проявления этих инфекций сильно различаются, стереотипный хронический синдром развивается с очень сходной частотой и не зависит от демографических характеристик, психологических / психиатрических мер или микробиологических факторов [15]. Наличие и тяжесть соматических симптомов во время острой инфекции тесно коррелировало с последующим развитием хронического утомления и боли.

Хроническая региональная боль и другие соматические симптомы могут развиваться после других типов острой инфекции. В своем мета-анализе Halvorson et al. отметили, что примерно у 10 % людей развивается

постинфекционный синдром раздраженного кишечника после эпизода острого вирусного или бактериального гастроэнтерита, при этом факторами риска являются предшествующие психологические проблемы и / или психосоциальные стрессовые факторы [7, 13]. Сходным образом отмечено, что значительная часть женщин с интерстициальным циститом / синдромом болезненного мочевого пузыря перенесла эпизод острой инфекции мочевыводящих путей [43].

Все эти данные в совокупности дают основания полагать, что различные острые инфекции способны провоцировать как распространенную, так и региональную ХБ. Данные также говорят о том, что провоцирующая инфекция должна быть достаточно тяжелой и длительной, чтобы нарушить нормальную деятельность [44]. По текущим оценкам, у 80 % пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19 болезнь протекает в легкой или умеренной форме, включая случаи с пневмонией и без, в 13,8 % случаев болезнь протекает тяжело, и у 6,1 % больных развивается критическое состояние, требующее лечения в отделении интенсивной терапии (ОИТ) [42].

3. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

3.1. Хроническая боль как следствие заболевания COVID-19

Инфекция COVID-19 может вызывать разнообразные симптомы, начиная с бессимптомного течения и заканчивая резко выраженным тяжелым респираторным дистресс-синдромом. Неспецифические системные симптомы включают утомляемость, боли в мышцах, озноб и головные боли. Большинство пациентов испытывает симптомы в течение 1–2 недель, после чего они полностью разрешаются, хотя некоторым требуется госпитализация. Смертность от COVID-19 составляет около 1 % по оценкам, опубликованным Центром доказательной медицины [37]. Неизвестно, повышена ли у пациентов с ХБ восприимчивость к вирусным инфекциям или их последствиям. Теоретически, сниженный иммунный ответ у пациентов с ХБ может дополнительно подавляться такими факторами, как депрессия, плохой сон и применение опиоидов, что потенциально способно повысить чувствительность к SARS-CoV2 [19, 41].

Многим больным COVID требуется лечение в ОИТ, и у выживших пациентов ОИТ выше риск длительных тяжелых функциональных нарушений, психологического дискомфорта и ХБ. В обзорах сообщается о стойкой ХБ у 38–56 % пациентов, лечившихся в ОИТ, по данным оценки через 2–4 года после поступления в ОИТ [18, 34]. Также возможно длительное снижение качества жизни. По данным исследования 575 паци-

ентов, выписанных из ОИТ 6–11 лет назад, многие испытывали постоянные затруднения при передвижении (52 %), самообслуживании (19 %), повседневной деятельности (52 %), а также боль / дискомфорт (57 %) и когнитивные нарушения (43 %) [38].

Тяжелая болезнь также часто сказывается на ментальном здоровье. От 41 до 65 % выживших после SARS испытывали устойчивые психологические симптомы [20, 23]. У 25–44 % жителей Гонконга, перенесших инфекцию SARS, было диагностировано посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), и 15 % страдали от депрессии как минимум 30 месяцев после болезни [16, 22]. Посттравматическое стрессовое расстройство также обнаружено у 40,7 % инфицированных SARS медицинских работников [22].

3.2. Усиление хронической боли в отсутствие острой инфекции

У некоторых пациентов с ХБ симптомы могут усилиться в результате COVID-19 как по причинам, связанным с общественным здравоохранением, так и по личным причинам. В период действия ограничений и в последующие месяцы возможны сбои в плановом медицинском обслуживании [9]. Обычные клиники могут стать менее доступными или закрыться, медицинский персонал может направить на работу, связанную с COVID-19, и период ожидания может оказаться длительнее, особенно при заболеваниях, сопровождающихся ХБ, которые часто не относят к требующим безотлагательного лечения. Иногда пациенты не имеют возможности или желания ехать в медицинское учреждение, либо боятся заразиться в общественных местах или медицинских учреждениях. Возможны задержки при получении лекарств из-за снижения числа назначений, а также процедур, связанных с лечением болезненного состояния, так как их считают менее важными, чем помощь пациентам с заболеваниями, требующими неотложных мер. Сокращение клинических консультаций с членами междисциплинарного медицинского коллектива (например, физиотерапевтами, психологами и группами самопомощи) может иметь отрицательные последствия. Может снизиться доступность лекарств из-за логистических факторов или истинного недостатка, когда обезболивающие препараты перенаправляют в отделения неотложной помощи, из-за чего некоторым приходится прибегать к алкоголю или другим веществам в отчаянных попытках облегчить плохо контролируруемую боль. Быстрое развитие телемедицины создает новые сложности для клинического лечения, особенно для тех, кто плохо разбирается в цифровых технологиях или не имеет доступа к ним. Экономические послед-

ствия для общественного здравоохранения очевидны для работающих пациентов, которые могли потерять свою работу или медицинскую страховку и которым приходится столкнуться с финансовой нестабильностью или даже бедностью. Еще один фактор, который необходимо учитывать — снижение физической активности, связанной со здоровьем, которая является необходимой стратегией лечения при ХБ, в результате социального дистанцирования и изоляции, и закрытие программ групповых занятий спортом, например, спортивных залов и бассейнов [21]. Недостаточная социальная поддержка также способствует ухудшению психологического здоровья [12]. Иногда пациенты обращают повышенное внимание на физические симптомы из страха, что это симптомы инфекции. Многочисленные и постоянные стрессовые факторы могут усиливать боль, даже в отсутствие вирусного заболевания.

Учитывая эти факторы, представляется вероятным, что катастрофические и стрессовые события, такие как COVID-19, неизбежно приведут к усугублению ХБ. Однако 2 исследования, проведенные в США непосредственно до и после террористических актов 11 сентября, показали, что не все психологические стрессовые факторы провоцируют или усиливают ХБ. У жителей Нью-Йорка и Нью-Джерси, которых исследовали до и после террористических актов во Всемирном торговом центре 11 сентября, жалобы на боль и другие соматические симптомы не изменились [32]. Сходным образом, у пациентов с фибромиалгией из Вашингтона, округ Колумбия, жалобы также не изменились за этот период [32]. По-видимому, ежедневные «дрязги» и стрессовые факторы, значимые для конкретного человека, вызывают симптомы чаще, чем крупные катастрофические события, не затрагивающие человека лично [30]. Таким образом, длительность стресса (например, несколько недель или месяцев карантинных ограничений при текущей пандемии), неопределенность в плане работы и фактическая потеря работы может отрицательно сказаться на показателях здоровья.

Обзоры, подчеркивающие влияние различных катастрофических событий на здоровье, дают основания предполагать, что существует ряд факторов, имеющих большее значение для прогнозирования нежелательных последствий для здоровья, чем интенсивность «стрессового фактора». Женский пол, опасения или ожидания того, что нарушения продлятся долго, а также неактивность или вынужденный отпуск — все эти факторы могут провоцировать боль и другие соматические симптомы [26]. Природные катастрофы, такие как землетрясения, наводнения или пожары, по-видимому, реже ведут к хроническим соматическим симптомам, чем сходные

«рукотворные» стрессовые события, такие как разливы химикатов или война [6]. Воздействие нескольких стрессовых факторов одновременно или на протяжении некоторого времени также может значительно повысить риск появления соматических и/или психологических последствий в будущем [14, 33]. Например, у военных многократные передислокации значительно повышают риск ПТСР и других психиатрических нарушений, которые, в свою очередь, часто сопутствуют ХБ [46].

3.3. Возникновение хронической боли, связанной с психологическим стрессом

В настоящее время неизвестно, приведет ли COVID-19 к учащению случаев ХБ в популяции в целом. Факторы риска последующего развития ХБ хорошо изучены при фибромиалгии и нарушениях височно-нижнечелюстного сустава [11, 25, 29]. Хотя некоторые полагают, что состояния с ХБ сильно связаны со стрессом и дискомфортом, исследования постоянно показывают, что высокий фоновый уровень психологического дискомфорта лишь умеренно связан с развитием хронической региональной или распространенной боли (ОШ 1,5–2) [25]. Региональная ХБ, женский пол и низкий социально-экономический статус — самые сильные прогностические показатели последующего развития распространенной боли [11, 25]. Прочие факторы, которые могут способствовать усилению ХБ — плохой сон и сниженная физическая активность. Лишение сна может привести к симптомам, фактически неотличимым от распространенной боли, утомляемости и диффузной чувствительности [28]. Кроме того, физическая активность может ослаблять эффекты лишения сна (то есть люди, остающиеся физически активными, могут быть менее чувствительными к действию нарушений сна) [1]. У медицинских работников может быть повышен риск развития ХБ. В недавнем исследовании, проведенном в Израиле, 9,7 % участников когорты из 206 медсестер соответствовали критериям фибромиалгии, и симптомы сильно коррелировали со стрессом на работе и симптомами ПТСР [3].

Множество факторов способствует сильному стрессу независимо от географического расположения. Почти никто не может остаться в стороне от непрекращающегося потока информации из СМИ с противоречащими друг другу заявлениями, и беспокойство по поводу возможного заражения SARS-CoV2, планового медицинского обслуживания, семьи, работы и экономических проблем приобретает повсеместный характер. Люди с имеющимися ментальными нарушениями подвергаются особому риску ухудшения состояния. Дополнительные стрессовые факторы связаны с социальным дис-

танцированием, изоляцией и карантином, а в некоторых случаях — со скорбью из-за смерти близких без обычной системы социальной поддержки. Постоянный и сильный стресс может привести к тяжелым последствиям для ментального здоровья, в том числе к повышению частоты самоубийств. Имеются предварительные доказательства, что тревожность и депрессия (16–28 %), стресс по жалобам пациента (8 %) и нарушения сна относятся к распространенным реакциям на эту пандемию [31]. Во время вспышки SARS в 2003 г. в Гонконге отмечена рекордно высокая частота самоубийств — 18,6 на 100000 [5]. Кроме того, ежегодная частота самоубийств среди взрослых старшего возраста после эпидемии SARS не вернулась к прежнему уровню до эпидемии, что дает основания предполагать долговременные последствия факторов, связанных с эпидемией.

4. НЕМЕДЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 И СТРАТЕГИИ ПО ИХ СМЯГЧЕНИЮ

Ожидается, что выздоровление от опасной для жизни болезни повлияет на будущее физическое и ментальное здоровье. Необходимо мобилизовать реабилитационные службы, как для стационарных, так и для амбулаторных пациентов, уделяя внимание вопросам кадрового обеспечения, чтобы гарантировать доступность психологических услуг, физиотерапии и трудотерапии [35]. Плановая медицинская помощь возобновится для большинства пациентов, и медицинские работники должны быть гибкими и готовыми приспосабливаться к новым способам осуществления медицинской помощи, особенно в том, что касается телемедицины [9]. Кроме того, медицинские работники должны приспосабливаться к разным способам общения с коллегами с особым упором на виртуальное обучение и преподавание. Специалисты по ментальному здоровью должны учитывать последствия экономических трудностей, которые могут включать возросшую частоту злоупотребления веществами, домашнего насилия и самоубийств. Ограниченные ресурсы здравоохранения и недостаток медицинских работников особенно сказывается в странах с низким и средним уровнем дохода [45]. Развитые страны должны понимать, что кризисы здравоохранения в развивающихся странах сдерживаются искусственными границами, и продолжать участвовать в деятельности, руководимой международными организациями, такими как Всемирная Организация Здравоохранения и Международный Красный Крест. Эти предложения можно осуществить только при условии, что правительства и законодательные органы желают работать в партнерстве с медицинским сообществом согласно рекомендациям экспертов.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неотложные проблемы здравоохранения во время этого беспрецедентного кризиса связаны с изоляцией заболевших и лечением острых состояний. Вероятно, что пандемия COVID-19 повлияет на здоровье не только инфицированных, но и тех, кого инфекция обошла стороной, из-за нарушения нормальной жизни и воздействия разнообразных физических, психологических и социальных стрессовых факторов. На основании прошлого опыта мы понимаем, что все эти сценарии могут привести к повышению частоты ХБ как в близком, так и в более отдаленном будущем. В условиях значительной неопределенности от научного сообщества требуется изучение, разработка и внедрение стратегий, направленных на смягчение последствий этой пандемии, связанных с болезненными состояниями. Например, можно предложить создать реестры инфицированных пациентов (в том числе с сопутствующей ХБ), специальные клиники, специализирующиеся на COVID-19, чтобы обеспечить лечение инфицированных и последующее наблюдение, исследовать телемедицину как средство оказания медицинской помощи и провести опросы населения для сбора медицинской информации, относящейся к COVID-19. При определении политики здравоохранения в будущем следует руководствоваться эпидемиологическими данными, чтобы сократить распространение будущих эпидемий и облегчить их разнообразные последствия для людей, страдающих ХБ и другими заболеваниями. Настоятельно рекомендуется своевременно распознавать новые случаи ХБ или ухудшения имеющейся ХБ, своевременно начинать специфическое лечение и использовать стратегии смягчения потенциальных последствий для здоровья.

Литература

- Ablin JN, Clauw DJ, Lyden AK, Ambrose K, Williams DA, Gracely RH, Glass JM. Effects of sleep restriction and exercise deprivation on somatic symptoms and mood in healthy adults. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(6 suppl 79):S53–59.
- Afari N, Ahumada SM, Wright LJ, Mostoufi S, Golinari G, Reis V, Cuneo JG. Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2014;76:2–11.
- Barski L, Shafat T, Buskila Y, Amital H, Makulin Y, Shvarts B, Jotkowitz A, Buskila D. High prevalence of fibromyalgia syndrome among Israeli nurses. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(suppl 123(1)):25–30.
- Campbell A, Rodin R, Kropp R, Mao Y, Hong Z, Vachon J, Spika J, Pelletier L. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ* 2010;182:349–55.
- Cheung YT, Chau PH, Yip PS. A revisit on older adults suicides and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) epidemic in Hong Kong. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:1231–8.
- Clauw D. The health consequences of the first Gulf war. *BMJ* 2003;327:1357–8.
- Creed F. Review article: the incidence and risk factors for irritable bowel syndrome in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:507–16.
- Crettaz B, Marziniak M, Willeke P, Young P, Hellhammer D, Stumpf A, Burgmer M. Stress-induced allodynia-evidence of increased pain sensitivity in healthy humans and patients with chronic pain after experimentally induced psychosocial stress. *PLoS One* 2013;8:e69460.
- Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, Fisher EA, Keefe FJ, Lynch ME, Palermo TM, Reid MC, Williams ACC. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *PAIN* 2020;161:889–93.
- Enck P, Mazurak N. The “Biology-First” Hypothesis: functional disorders may begin and end with biology-A scoping review. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13394.
- Generaal E, Vogelzangs N, Macfarlane GJ, Geenen R, Smit JH, de Geus EJ, Penninx BW, Dekker J. Biological stress systems, adverse life events and the onset of chronic multisite musculoskeletal pain: a 6-year cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:847–54.
- Gunduz N, Usen A, Aydin Atar E. The impact of perceived social support on anxiety, depression and severity of pain and burnout among Turkish females with fibromyalgia. *Arch Rheumatol* 2019;34:186–95.
- Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome—a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1894–9.
- Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry* 2001;158:575–81.
- Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, Reeves WC, Lloyd A. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:575.
- Hong X, Currier GW, Zhao X, Jiang Y, Zhou W, Wei J. Posttraumatic stress disorder in convalescent severe acute respiratory syndrome patients: a 4-year follow-up study. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:546–54.
- Hui DS, Chan MC, Wu AK, Ng PC. Severe acute respiratory syndrome (SARS): epidemiology and clinical features. *Postgrad Med J* 2004;80:373–81.
- Korosec Jagodic H, Jagodic K, Podbregar M. Long-term outcome and quality of life of patients treated in surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma. *Crit Care* 2006;10:R134.
- Kosciuczuk U, Knapp P, Lotowska-Cwiklewska AM. Opioid-induced immunosuppression and carcinogenesis promotion theories create the newest trend in acute and chronic pain pharmacotherapy. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2020;75:e1554.
- Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Sham PC, Chu CM, Wong PC, Tsang KW, Chua SE. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry* 2007;52:233–40.
- Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Hauser W, Fluss E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017;76:318–28.
- Mak IW, Chu CM, Pan PC, Yiu MG, Chan VL. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:318–26.
- Maunder RG. Was SARS a mental health catastrophe? *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:316–17.
- McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, Gupta A, Macfarlane GJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R992–1000.
- McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:403–25.
- McLean SA, Clauw DJ. Predicting chronic symptoms after an acute “stressor”—lessons learned from 3 medical conditions. *Med Hypotheses* 2004;63:653–8.
- Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome: a case-controlled study. *BMC Neurol* 2011;11:37.
- Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosomatic Med* 1976;38:35–44.
- Ohrbach R, Fillingim RB, Mulkey F, Gonzalez Y, Gordon S, Gremillion H, Lim PF, Ribeiro-Dasilva M, Greenspan JD, Knott C, Maixner W, Slade G. Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J Pain* 2011;12(11 suppl):T27–45.
- Pillow DR, Zautra AJ, Sandler I. Major life events and minor stressors: identifying mediational links in the stress process. *J Personal Soc Psychol* 1996;70:381–94.
- Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: a review of the existing literature. *Asian J Psychiatr* 2020;52:102066.
- Raphael KG, Natelson BH, Janal MN, Nayak S. A community-based survey of fibromyalgia-like pain complaints following the World Trade Center terrorist attacks. *PAIN* 2002;100:131–9.
- Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996;273:749–50.
- Schelling G, Stoll C, Haller M, Briegel J, Manert W, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Polasek J, Meier M, Preuss U, Bullinger M, Schuffel W, Peter K. Health-related quality of life and post-traumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:651–9.
- Sheehy LM. Considerations for post-acute rehabilitation for survivors of COVID-19. Ottawa, Ontario, Canada: JMIR public health and surveillance, 2020.

36. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:131–9.
37. The Centre for Evidence-Based Medicine. Global covid-19 case fatality rates, 2020. Available at: <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates>. Accessed 6 May 2020.
38. Timmers TK, Verhofstad MH, Moons KG, van Beeck EF, Leenen LP. Long-term quality of life after surgical intensive care admission. *Arch Surg* 2011;146:412–18.
39. Uceyler N, Burgmer M, Friedel E, Greiner W, Petzke F, Sarholz M, Schiltenswolf M, Winkelmann A, Sommer C, Hauser W. Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome: updated guidelines 2017, overview of systematic review articles and overview of studies on small fiber neuropathy in FMS subgroups. *Schmerz (Berlin, Germany)* 2017;31:239–45.
40. Van Houdenhove B, Egle UT. Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychother Psychosom* 2004;73:267–75.
41. van West D, Maes M. Neuroendocrine and immune aspects of fibromyalgia. *Biodrugs* 2001;15:521–31.
42. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, Thompson H, Walker PGT, Fu H, Dighe A, Griffin JT, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, Cori A, Cucunuba Z, FitzJohn R, Gaythorpe K, Green W, Hamlet A, Hinsley W, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Riley S, van Elsland S, Volz E, Wang H, Wang Y, Xi X, Donnelly CA, Ghani AC, Ferguson NM. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669–77.
43. Warren JW, Brown V, Jacobs S, Horne L, Langenberg P, Greenberg P. Urinary tract infection and inflammation at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2008;71:1085–90.
44. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Pawlikowska T, Wallace P, Wright DJ. Postinfectious fatigue: prospective cohort study in primary care. *Lancet* 1995;345:1333–8.
45. World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak 2020. Available at <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331490/WHO-2019-nCoV-MentalHealth-2020.1-eng.pdf>. Accessed 15 May 2020.
46. Xue C, Ge Y, Tang B, Liu Y, Kang P, Wang M, Zhang L. A meta-analysis of risk factors for combat-related PTSD among military personnel and veterans. *PLoS One* 2015;10:e0120270.
47. Yavne Y, Amital D, Watad A, Tiosano S, Amital H. A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:121–33.

Роль ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как неостигмин и ривастигмин, для борьбы с хронической болью и когнитивной дисфункцией при старении: обзор недавних примеров клинического применения

(Реферативный перевод)

Jabril Eldufani, Gilbert Blaise

1. ВВЕДЕНИЕ

Боль определяется как неприятное эмоциональное или чувствительное восприятие, связанное с повреждением тканей [1] и классифицирующееся как острое или хроническое. В этой публикации будет обсуждаться только хроническая боль. Хронической называют боль, длительность которой превышает длительность повреждения или которая сохраняется не менее 6 месяцев, постоянно или периодически [2]. По данным обзорного исследования с помощью телефонных опросов, проведенном в Канаде, общая распространенность боли составила 31 % у женщин и 27 % у мужчин, также исследование показало положительную корреляцию хронической боли с пожилым возрастом [3]. В связи с ростом распространенности хронической боли в стареющей популяции и связанными с этим ежегодными расходами [4, 5] многие люди, страдающие хронической болью, не получают адекватного обезболивания. Таким образом, это вносит вклад в бремя болезни [6, 7].

Являясь сложным многомерным ощущением, хроническая боль оказывает заметное влияние на несколько сторон повседневной жизни людей,

относящихся к физической активности [8]. Действительно, согласно обзору литературы, хроническая боль влияет на настроение, продуктивность, общественную жизнь, участие в развлечениях и сон [9]. Еще в одном обзоре клинических и доклинических исследований сообщается о частой положительной корреляции между хронической болью и когнитивными нарушениями [10]. Это может указывать на тесную взаимосвязь систем, участвующих в восприятии боли и обработке когнитивной информации, а также возможность их взаимной модуляции [11]. В целом, когнитивные функции — термин для обозначения ментальных процессов, связанных со способностью человека обрабатывать, воспринимать и получать знания, включая внимание, скорость обработки, память, суждение, планирование, решение проблем, язык, восприятие, воображение и высшие психические функции [12]. Однако возможно, что хроническая боль не вызывает когнитивные нарушения непосредственно, но связана с сопутствующими нарушениями (эмоциональный дискомфорт, депрессивные симптомы и тревожность), которые уже связаны с ухудшением когнитивных функций [1]. В связи

с ростом распространенности хронической боли и когнитивных нарушений с возрастом [3, 13, 14], необходимо принять медицинские меры, чтобы хроническая боль не усугубляла когнитивные нарушения в пожилой популяции.

1.1 Хроническая боль и ацетилхолин

Как многофункциональный нейромедиатор, ацетилхолин (АХ) модулирует обработку болевых сигналов в спинном мозге [15]. АХ высвобождается в ответ на биологический раздражитель (боль) и фармакологические стимуляторы (стимуляцию $\alpha 2$ -адренорецепторов в спинном мозге и опиоидных рецепторов в стволе мозга) [16]. Холинергические рецепторы существуют в спинном мозге в дорсальных рогах и участвуют в передаче и модуляции боли [17]. Механизм модуляции боли в центральной нервной системе под действием АХ показан на рисунке 1. Кроме того, получены доказательства периферических антиноцицептивных эффектов АХ [19].

Болевые пути, поддающиеся холинергической модуляции. Мускариновые и никотиновые рецепторы ацетилхолина (АХ) регулируют холинергическую модуляцию на спинальном (нижняя часть) и супраспинальном (верхняя часть) уровне [18].

При старении и/или некоторых возрастных нарушениях холинергическая система (включая никоти-

новые и мускариновые рецепторы АХ, везикулярный транспортер АХ, бутирилхолинэстеразу (БХЭ), ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и холинацетилтрансферазу) изменяется [20]. Секреция фермента холинэстеразы возрастает по мере старения, что приводит к расщеплению АХ и усилению боли. Следовательно, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) ингибируют холинэстеразу и усиливают действие АХ как модулятора боли.

1.2 Нейродегенерация

В норме бета-амилоидный пептид ($A\beta$) присутствует в нефибриллярной форме в низкой концентрации [20]. Действительно, мелатонин, гормон, высвобождающийся шишковидной железой мозга, оказывает нейропротекторное и антиоксидантное действие, поддерживая гомеостаз металлов и нейтрализуя их токсическое действие металлов, таких как ртуть, в нервных клетках [20]. В противоположность этому, холинергическая система (включает никотиновые и мускариновые рецепторы АХ, везикулярный транспортер АХ, БХЭ, АХЭ и холинацетилтрансферазу) изменяется при старении и/или некоторых возрастных нарушениях, таких как болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП) [20]. Кроме того, снижается концентрация мелатонина, что ведет к повышению концентрации свободных

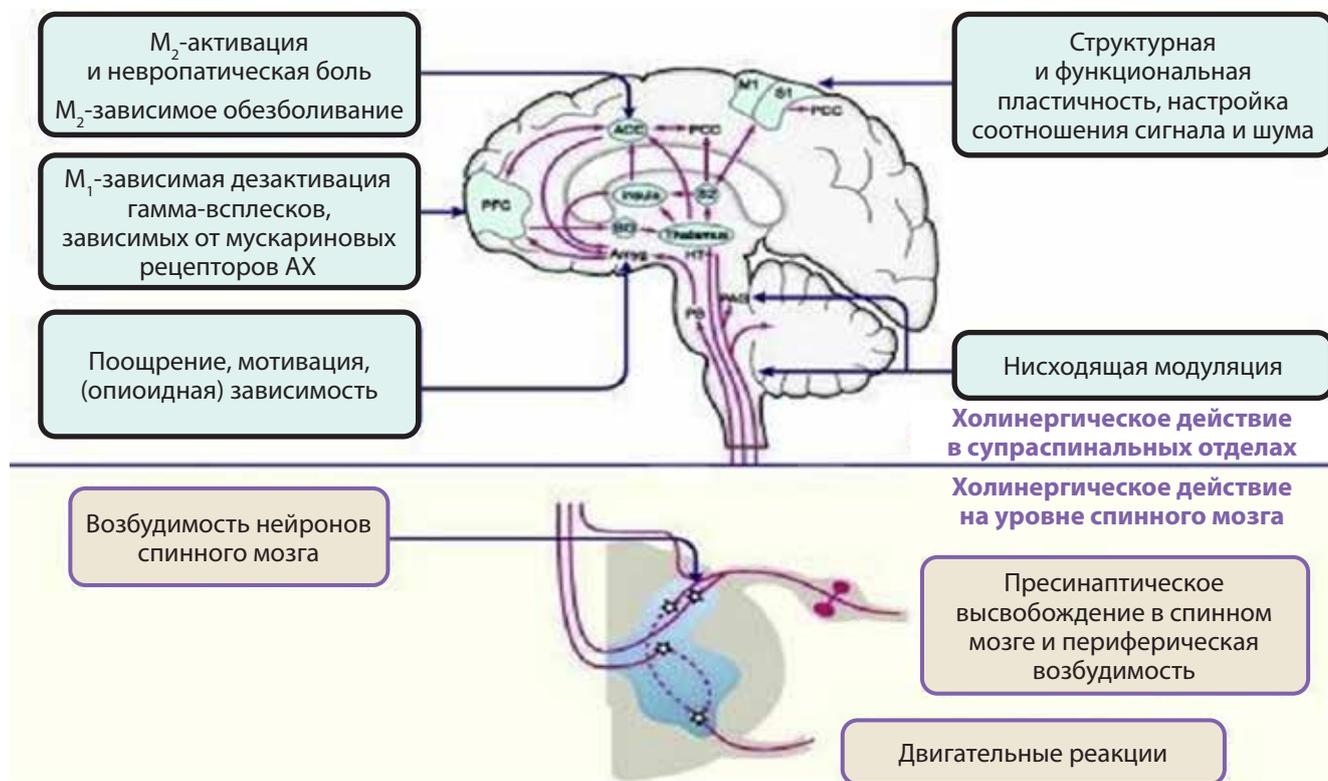


Рис. 1. Механизм модуляции боли в центральной нервной системе под действием АХ

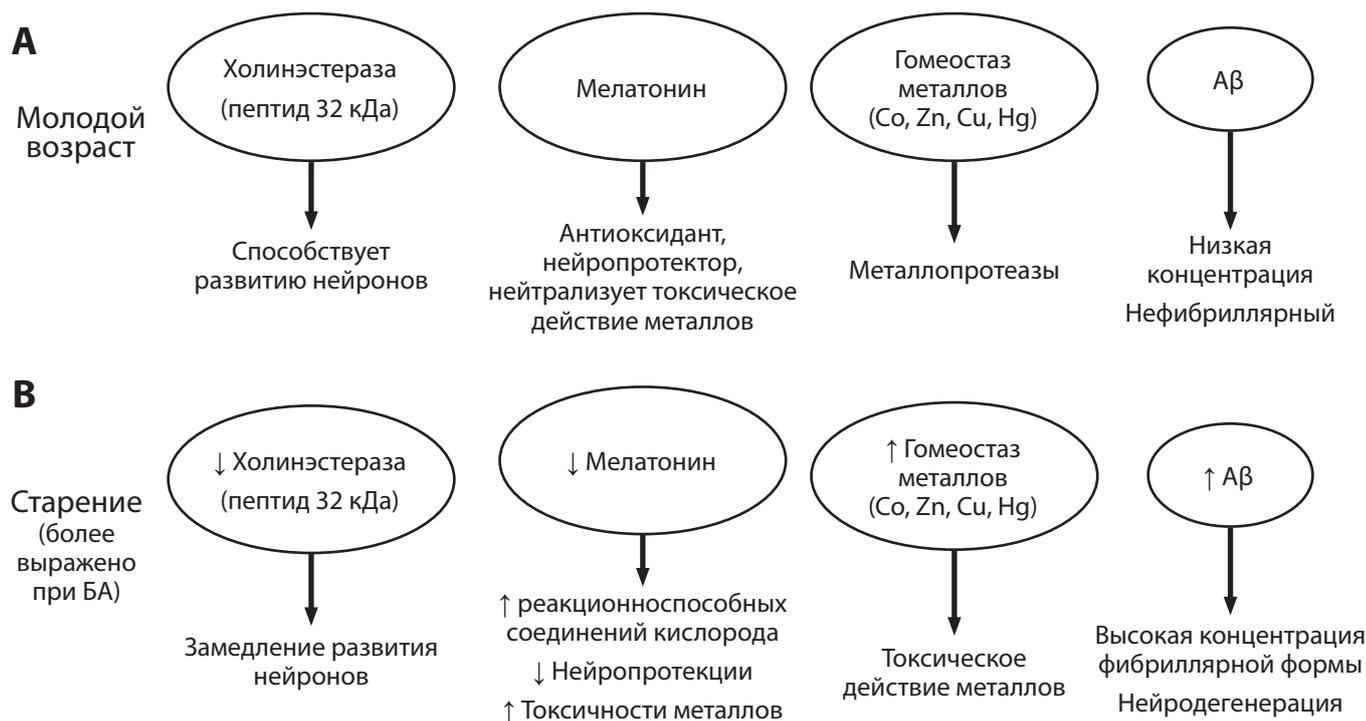


Рис. 2. Возрастные изменения нейронных медиаторов и состояний [20].

радикалов, усилению оксидативного стресса, повышению токсичности металлов и снижению нейропротективного действия [20]. Гомеостаз металлов склонен к дисбалансу, что приводит к токсическому действию металлов, и концентрация Aβ повышается, при этом он приобретает фибриллярную форму и образует амилоидные бляшки (рис. 2) [20]. В конечном итоге развивается дегенерация [20]. Фрагмент Aβ необратимо открывает поры митохондрий и вызывает патологическое усиление проницаемости митохондрий, поры которых обычно контролируют транспорт ионов и пептидов [21]. Следовательно, этот механизм разбалансирует механизм гомеостаза кальция в клетках и вызывает апоптоз клеток, что является основной причиной нейродегенерации и нейротоксичности [20].

Интересно, что исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что АХЭ, компонент сенильных бляшек, стимулирует сборку волокон амилоида и формирует

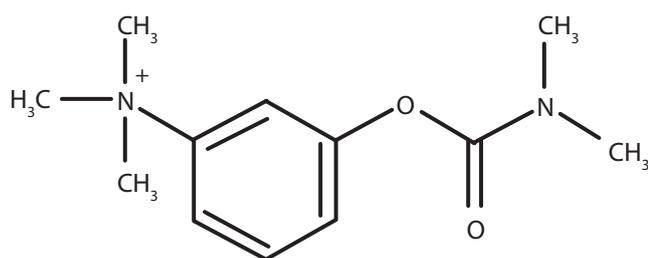


Рис. 3. Структурные формулы неостигмина [35].

высокотоксичные комплексы Aβ — АХЭ, нейротоксическое действие которых сильнее, чем у пептида Aβ самого по себе [22]. Кроме того, несмотря на то, что лежащий в основе механизм по-прежнему не раскрыт, из исследования *in vivo* известно, что пептид АХЭ индуцирует апоптоз и некроз нервных клеток [23]. Таким образом, вещества, ингибирующие пептид АХЭ, в том числе ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ), должны иметь нейропротективный потенциал.

1.3 Ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ)

ИХЭ — класс препаратов, блокирующих ферменты холинэстеразы (АХЭ и/или бутилхолинэстеразу (БХЭ)), не давая им расщеплять АХ, который является основным нейромедиатором в центральной и периферической нервной системе [24]. Как результат, ИХЭ повышает концентрацию АХ в синаптической щели. В настоящее время ИХЭ одобрены Управлением по контролю продуктов питания и лекарств США (FDA) в качестве наиболее эффективных препаратов для облегчения симптомов БА, таких как нарушения поведения и когнитивные нарушения [24, 25]. БА — прогрессирующее хроническое нейродегенеративное заболевание, развивающееся из-за ухудшения функции холинергических нейронов по разным биологическим причинам со временем [26]. Патологические процессы при БА включают внеклеточное отложение β-амилоида в виде сенильных бляшек, формирование внутриклеточных нейрофибриллярных клубков и потерю холинергических синаптических

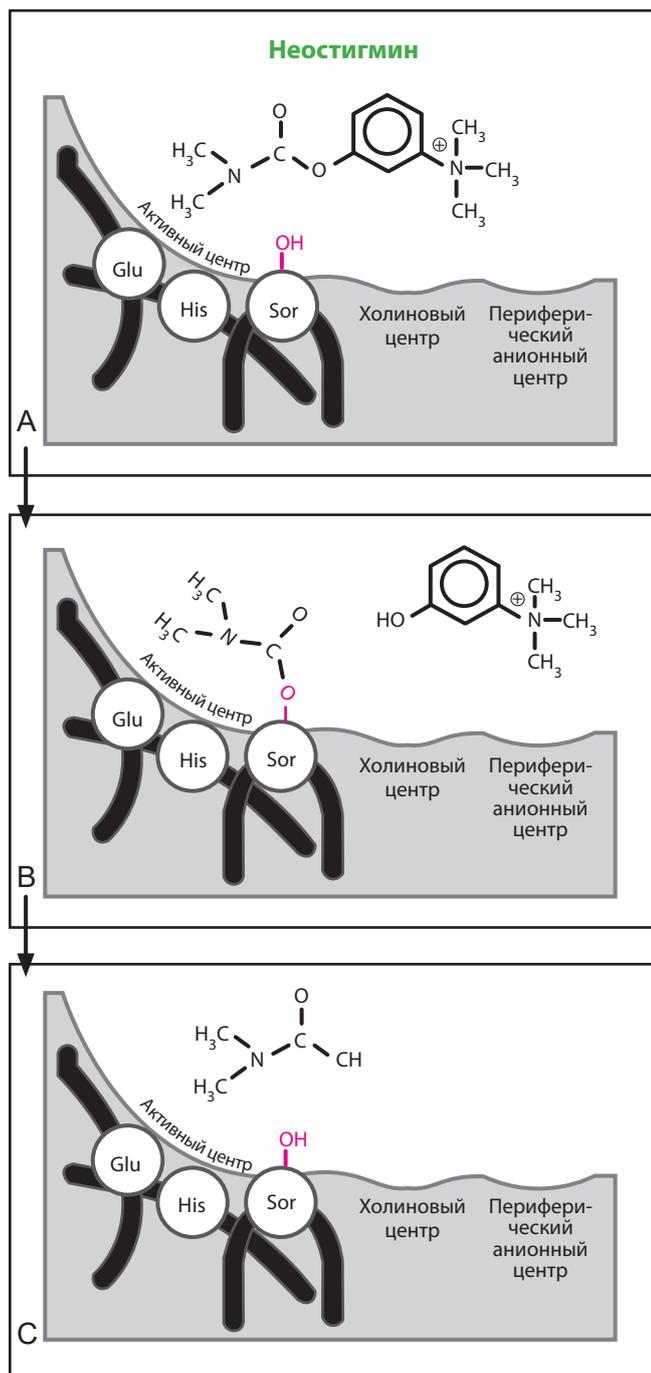


Рис. 4. Взаимодействие неостигмина с ацетилхолинэстеразой в активном центре [34].

ских соединений в областях мозга, ответственных за память, обучение, поведение и эмоциональные реакции, а также высшие психические функции [27]. Однако указывается, что потеря холинергических синаптических связей имеет центральное значение для симптомов БА, таким образом, эффективной стратегией лечения является применение ИХЭ, чтобы регулировать концентрацию АХ в головном мозге [27]. Хотя ИХЭ известны в качестве препаратов для поддерживающего лечения деменции при БА, их назначают и при других видах деменции

(например, деменции с тельцами Леви [28]), а также при неврологических нарушениях (например, травмах головы) [29]. Ривастигмин, ингибирующий как АХЭ, так и БХЭ, приносит пользу пациентам с деменцией [30, 31]. Кроме того, в двойном слепом клиническом исследовании обнаружено, что введение ИХЭ снижает ноцицептивную болевую реакцию и оказывает обезболивающее действие [32]. Антихолинэстеразный препарат длительного действия неостигмин не имеет нейротоксических побочных эффектов, которые наблюдаются у других системных ИХЭ при введении в субарахноидальное пространство, вероятно, из-за неспособности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [33]. Таким образом, более длительное действие и отсутствие нейротоксичности делает неостигмин эффективным выбором при хронической боли. Такое более широкое применение приведет к росту числа назначений ИХЭ. В настоящем обзоре кратко описано влияние ИХЭ на когнитивную функцию и хроническую боль.

1.4 Неостигмин

Неостигмин — парасимпатомиметический препарат, который называют карбаматным ингибитором, так как он считается производным эфира карбаминовой кислоты (рис. 3) [34]. Он часто применяется в качестве анестетика для обращения действия недеполяризирующих нервно-мышечных блокаторов [36]. В общем, он обратимо ингибирует фермент АХЭ, повышая концентрацию АХ в местах холинергической передачи. [37]. Неостигмин косвенно стимулирует никотиновые и мускариновые рецепторы [37]. Мускариновые рецепторы присутствуют на холинергических вставочных нейронах дорсального рога в студенистом веществе III и V пластин спинного мозга [38]. Никотиновые субъединицы α^3 , $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, β^2 , β^3 и $\beta 4$ экспрессируются на первичных афферентных окончаниях и тормозных вставочных нейронах, а также нисходящих норадренергических волокнах [38] дорсального корешкового ганглия [39] и микроглии [40]. В отличие от других местных анестетиков, неостигмин не вызывает неспецифической блокады аксонов [41]. Кроме того, неостигмин связывается с альбумином сыворотки на 15–20 %, и время его полувыведения составляет от 42 до 60 минут [42]. В норме неостигмин гидролизуется холинэстеразой и метаболизируется ферментами микросом печени [42]. Также он плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь [42]. Неостигмин не проникает через ГЭБ в достаточной степени, частично из-за того, что является четвертичным амидом, и гликопротеин-переносчик (P-gp) с капиллярной стороны ГЭБ удерживает неостигмин снаружи [43].

Таблица 1. Ноцицептивные афферентные волокна и их стимуляция [46]

Типы раздражителя	Aβ	Aδ	C
Ноцицептивная стимуляция	Легкое прикосновение, проприоцепция	Температура, ноцицепция (механическая, термическая)	Ноцицепция (механическая, термическая и химическая)

1.5 Механизм действия

Являясь ингибитором АХЭ, неостигмин обратимо ингибирует активный центр АХЭ за счет карбамилрования серина (рис. 4) [34]. Таким образом, он усиливает холинергическую передачу, способствуя передаче импульсов через нервно-мышечное соединение [44]. В конечном итоге неостигмин гидролизуется холинэстеразой и метаболизируется ферментами микросом печени [44]. Неостигмин обладает как периферическим (при местном введении), так и центральным (спинальное и эпидуральное введение) обезболивающим действием [45]. Хотя центральное введение неостигмина вызывает нежелательные явления, такие как зуд и тошнота [41], он может быть эффективен при хронической боли [45]. Центральное введение неостигмина с антиноцицептивной целью потенциально уменьшает боль за счет подавления нескольких систем афферентных волокон (волокна Aβ, C, Aδ) (табл. 1) [45]. При периферическом введении неостигмин не проникает через ГЭБ и поэтому не вызывает центральных побочных явлений [47]. Однако центральное введение неостигмина обеспечивает более выраженное обезболивающее действие при хронической боли, чем периферическое [47].

1.6 Терапевтический потенциал

В рандомизированном, проспективном клиническом исследовании интратекальное введение неостигмина после операции оказывало более длительное обезболивающее действие, чем интратекальное введение фентанила, при лучшей гемодинамической стабильности и меньших нежелательных явлениях [48]. Однако степень успеха может различаться в зависимости от способа введения неостигмина [15]. В обзоре литературы интратекальное введение применялось ограничено в связи с высокой частотой побочных явлений, таких как тошнота и рвота [15]; таким образом, возможно, что снижение дозы неостигмина при интратекальном введении может снизить нежелательные побочные явления. С другой стороны, эпидуральное введение эффективно и хорошо переносится как при обезболивании родов, так и при послеоперационном применении [15]. Кроме того, каудальное эпидуральное введение обеспечивает эффективное обезболивание при послеоперационной боли, однако некоторые исследования показали, что это связано с некоторыми побочными

явлениями, такими как рвота [15]. Интересно, что внутрисуставное введение дозы 500 мкг эффективно для послеоперационного обезбоживания без серьезного увеличения побочных явлений [15].

В исследовании *in vivo* на крысах интратекальное введение неостигмина облегчало холодовую аллодинию в зависимости от дозы [49]. При интратекальном введении неостигмин обладает синергическим антиаллодиническим действием с другими обезболивающими препаратами, что позволяет вводить неостигмин интратекально в низкой дозе без нежелательных побочных явлений [49]. Согласно обзору литературы, малая доза неостигмина, введенная интратекально в сочетании с другими обезболивающими препаратами (морфин, кетамин, бупивакаин, налоксон и клонидин), может оказать полезный обезболивающий эффект при хронической боли при меньшем числе побочных явлений [50].

1.7 Ривастигмин

Ривастигмин — ИХЭ, по структурной форме отличающийся от большинства используемых ИХЭ (рис. 5) [51]. Он считается псевдо-необратимым в связи с длительным ингибирующим действием на АХЭ и БХЭ до 10 ч [51]. Ривастигмин обладает избирательным действием, воздействуя на центральную нервную систему, но не на периферическую, таким образом, он вызывает меньше побочных явлений, чем другие ИХЭ, такие как физостигмин, у которых больше побочных

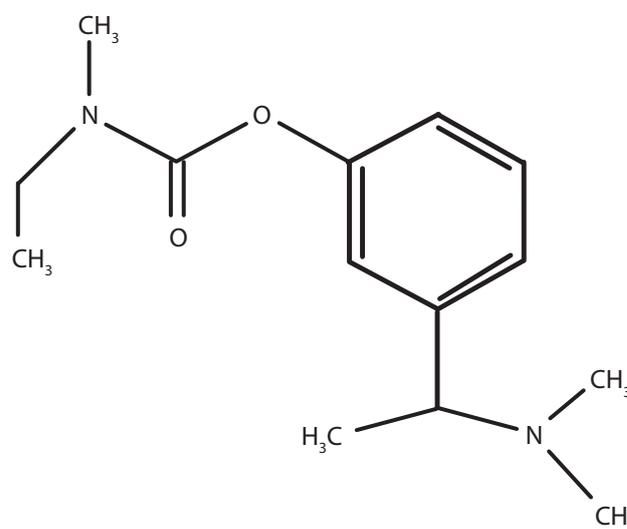


Рис. 5. Структурные формулы ривастигмина [51].

явлений со стороны сердца и мышц [52]. Ривастигмин вызывает главным образом желудочно-кишечные симптомы в качестве побочных явлений [51]. Он быстро всасывается после приема внутрь и обладает биодоступностью 0,355 при низком связывании с белками около 40 % [51]. Кроме того, время полувыведения менее 2 ч [51]. Действительно, он превращается в неактивный метаболит в месте действия, не подвергаясь метаболизму в печени [51]. Ривастигмин оказывает значительное ингибирующее действие на АХЭ в зависимости от дозы [51]. В клинической практике ривастигмин считается терапевтическим препаратом для лечения деменции при БА [51].

1.8 Механизм действия

В целом, АХЭ, основной холинэстеразный фермент, расщепляет АХ, связываясь с ним двумя центрами, в частности, анионным центром и эстеразным центром [51]. Однако ривастигмин карбамилирует эстеразный центр АХЭ за счет карбаматной функциональной группы (NH_2COOH) на 10 ч, оказывая длительное ингибирующее действие [53]. В отличие от некоторых других ИХЭ, таких как такрин и донепезил, после воздействия ривастигмина эстеразный центр холинэстеразы остается карбамилированным даже после гидролиза [53]. Затем фенольное производное удаляется из организма [53]. Наконец, карбамилированная форма АХЭ мешает дальнейшему гидролизу АХ [51]. Кроме того, АХЭ существует в двух формах, тетрамерной (G4) и мономерной (G1) [54]. В отличие от такрина и физостигмина, ривастигмин предпочтительно ингибирует G1 — в 4–6 раз сильнее, чем форму G4 [55]. Количество формы G4 в коре и гиппокампе резко снижается при БА, тогда как количество формы G1 остается неизменным [51]. Форма G4 участвует в регуляции АХ, тогда как форма G1 участвует в его деградации, не связанной с высвобождением АХ [51]. Таким образом, возможно, что ривастигмин, селективно ингибирующий форму G1 АХЭ, может быть полезен для лечения деменции при БА [51]. Значение имеет то, что ривастигмин при введении в центральную нервную систему ингибирует АХЭ и БХЭ в равной степени, и обе они имеют патофизиологическое значение у больных БА (невритные бляшки и нейрофибриллярные клубки) [56, 57].

Недавно было показано, что ривастигмин позволяет лечить когнитивные нарушения за счет ингибирования ХЭ (холинергический эффект), а также обладает нехолинергическими эффектами за счет влияния на количество А β в головном мозге, то есть служит нейропротектором [58]. Ожидается, что ривастигмин повышает печеночный клиренс А β и препятствует прохождению А β через ГЭБ [59]. Кроме того, ривастигмин активирует Р-gp и белок, родственной рецепто-

ру липопротеина 1, количество которых снижается при старении и заболеваниях пожилого возраста, приводя к высокому содержанию А β в мозге [59].

1.9 Терапевтический потенциал

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании ривастигмин оказывал статистически значимое благоприятное действие в виде улучшения когнитивной функции, повышение ежедневной активности и улучшения оценки по шкале состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц (CIBIC-Plus) больных БА [60]. В обзоре литературы ривастигмин обладал потенциальной эффективностью при деменции, вызванной БА, при меньшем количестве побочных явлений независимо от дозы и способа введения [61]. Однако трансдермальное введение ривастигмина, особенно в высокой дозе, может привести к более выраженному улучшению деменции при БА по сравнению с приемом внутрь, поскольку описано несколько случаев, когда больные забывали принимать препарат [62]. В открытом расширенном исследовании длительностью 24 недели не было выявлено каких-либо значимых клинических побочных явлений при применении трансдермальной формы ривастигмина в низкой и высокой дозе для пациентов с БА от легкой до умеренной степени [63]. Однако показано, что высокая трансдермальная доза оказывает более выраженное положительное влияние на когнитивную функцию больных БА, и это может быть эффективно для лечения деменции при тяжелой БА [63].

Плацебо-контролируемое исследование показало, что, хотя ривастигмин не связан с общим впечатлением улучшения при легком когнитивном нарушении при БА, он значительно улучшает клиническую оценку когнитивных способностей, меру, основанную на функционировании, а также состояния здоровья, связанного с болезнью, и тревожности [64]. Кроме того, ривастигмин может улучшить несколько элементов контроля позы у пациентов с БА и деменцией, в частности, оценки риска падения утвержденным способом и среднюю скорость перемещения центра давления [65]. Действительно, ривастигмин вызывает клиническое улучшение когнитивных и нейропсихиатрических симптомов и уменьшает галлюцинации и поведенческие симптомы у пациентов, страдающих от деменции с тельцами Леви [66]. В этом исследовании введение ривастигмина быстро устраняло нарушения поведения и сна у женщин с деменцией с тельцами Леви [67]. Таким образом, ривастигмин играет значительную роль в улучшении когнитивной функции при старении и возрастных заболеваниях.

2. ОБСУЖДЕНИЕ

Число пациентов с деменцией и хронической болью постепенно увеличивается. Обычно они страдают от постоянной боли длительностью более 6 месяцев [68]. Хроническая боль у людей с когнитивными нарушениями вызывает растущее беспокойство в связи со старением мирового населения. Однако, несмотря на высокую распространенность боли у таких людей, особенно пожилых, оценить боль и принять меры довольно сложно в связи с тем, что когнитивные функции и способность к коммуникации часто нарушены [15]. Это ставит серьезный вопрос: как точно пациенты с деменцией и другими хроническими когнитивными нейродегенеративными нарушениями воспринимают боль [69]. В 2016 г. в исследовании было сделано заключение об отсутствии официальных рекомендаций по оценке боли и обезболиванию у людей с деменцией, живущих в домах престарелых. Эффективность обезболивающих препаратов, применяющихся при боли или нейропсихиатрических нарушениях поведения, связанных с деменцией, не изучена в достаточной мере [70]. Этот обзор дает дополнительные доказательства, относящиеся к облегчению боли и лечению когнитивных нарушений, и показывает некоторую пользу ривастигмина при лечении легких когнитивных нарушений при заболеваниях пожилого возраста [71], а также неостигмина при хронической боли. Во многих фармакологических исследованиях оценивалась эффективность и безопасность ИАХЭ путем клинической оценки эффекта ривастигмина в сочетании с другими препаратами, такими как галантамин и донепезил, при этом показан слабый клинический эффект в отношении когнитивной функции [72].

В нескольких исследованиях ИАХЭ показали свою пользу для восстановления когнитивного процесса и при хронической боли. Неудивительно, что ИАХЭ, такие как ривастигмин, применяются для симптоматического лечения БА от легкой до умеренной степени. Кроме того, ривастигмин ингибирует как АХЭ, так и БХЭ, и предпочтительно ингибирует G1-форму АХЭ [73]. Кроме того, ривастигмин может улучшить когнитивные функции у пациентов с БП и деменцией с тельцами Леви. Предыдущие результаты, описанные в литературе, подтвердили, что внимание является ключевой областью функционирования таких пациентов [74]. Кроме того, отмечено, что ривастигмин улучшает память. Таким образом, исследование показывает важность оценки всех аспектов когнитивной функции с помощью чувствительных и надежных показателей, чтобы доказать приемлемость для пациентов [74]. Неостигмин, с другой стороны, клинически одобрен для лечения пациентов с хронической болью и сопутствующими когнитивными нарушения-

ми, особенно пожилых. Неостигмин можно вводить разными путями, однако чаще всего при хронической боли применяется интратекальный или эпидуральный способ [15]. При боли неостигмин действует аддитивно или даже синергически с обезболивающими препаратами, такими как морфин или клонидин, тем самым обеспечивая более длительное послеоперационное обезболивание, чем каждый из препаратов по отдельности [15]. Кроме того, эпидуральное введение неостигмина, как для послеоперационного обезболивания, так и для обезболивания родов, безопасно, эффективно и легко переносится [75]. Эти данные основаны на клиническом наблюдении эффективности неостигмина при послеоперационной боли [15]. К сожалению, введение неостигмина в более высоких дозах в центральную нервную систему может вызвать некоторые нежелательные явления, например, тошноту.

При рассмотрении результатов обзора литературы важно отметить несколько проблем, таких как размер изученной выборки и длительность исследования в каждой рассматриваемой статье. Большинство рассмотренных клинических исследований кратковременные и проводились в малой выборке. Однако в некоторых из них есть длительный период последующего наблюдения. Такие различия в параметрах между исследованиями могут привести к расходящимся результатам. Несмотря на это ограничение, в данном обзоре используется научный способ, позволяющий избежать систематической погрешности в исследовании. Важно то, что необходимы высококачественные исследования, чтобы подтвердить возможности применения используемых в настоящее время препаратов для лечения когнитивных нарушений и хронической боли, особенно у пожилого населения. Для лечения когнитивной дисфункции и хронической боли д-р Gilbert Blaise и его группа в настоящее время рассматривают и разрабатывают новую комбинацию из пяти препаратов (GBM-5), подбирая дозы и терапевтический подход в зависимости от состояния пациентов [50, 76]. Цель исследования GBM-5, начавшегося в 2015 г. — представить препарат длительного действия (несколько недель), который применяется в низкой дозе, облегчает хроническую боль и снижает потребность в обезболивающих, улучшает когнитивную функцию и повышает качество жизни [50, 76].

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИХЭ применяются для лечения различных заболеваний людей на протяжении десятилетий и чаще всего обладают общим механизмом действия, ингибирующим АХЭ. Ривастигмин обладает двойным действием, ингибируя как АХЭ, так и БХЭ, при лечении

НЕЙРОМИДИН

Несмотря на то, что при когнитивном дефиците (в том числе при болезни Альцгеймера (БА)) имеется повреждение нескольких медиаторных систем, ведущую роль в патогенезе этого состояния играет недостаток ацетилхолина (АХ). Помимо центральных механизмов реализации эффектов АХ в регуляции когнитивной деятельности, существуют и периферические. Нейромидин — особый представитель антихолинэстеразных препаратов обладает как периферическим, так и центральным эффектами. Помимо ацетилхолинэстеразы, Нейромидин ингибирует также бутирилхолинэстеразу, что позволяет использовать этот препарат особенно на поздних стадиях БА, когда повышается активность этого фермента. Положительный эффект Нейромидина на когнитивные функции отмечается как при легкой и умеренной степени когнитивного дефицита, так и при тяжелом когнитивном дефекте. Причем, при легкой степени когнитивных

расстройств Нейромидин может применяться в виде монотерапии, при более тяжелых формах деменции — только в составе комплексного лечения.

Положительный эффект Нейромидина при БА чаще всего отмечается уже через 2 недели от начала терапии. При приеме Нейромидина у пациентов с когнитивной дисфункцией наблюдаются следующие положительные эффекты: облегчение воспроизведения «старых» знаний — нивелирование селективной ретроградной амнезии; облегчение запоминания текущих событий, абстрагирования и мышления; возрастание объема слухоречевой и зрительной памяти. Также, Нейромидин оказывает психостимулирующее действие у таких больных в виде уменьшения апатии, психомоторной заторможенности.

Кроме того, Нейромидин имеет большую терапевтическую широту (диапазон доз от клинически эффективной до минимально токсичной, вы-

зывающей побочные явления). Подобная отличительная особенность действия Нейромидина весьма существенна для лиц пожилого и старческого возраста, у которых ятрогенные аспекты лечения, назначаемого по различным показаниям, актуальны как ни в какой другой возрастной группе. Обычно Нейромидин назначается в дозе 60 мг/сут, при этом оптимальная продолжительность терапии может составлять 6 месяцев и более при необходимости. Нейромидин благоприятно сочетается с нейрометаболическими, полипептидными препаратами, противосудорожными, анксиолитиками. Таким образом, антихолинэстеразные препараты (Нейромидин) являются важной частью терапии пациентов с когнитивным дефицитом.

Литература к комментарию

Обзор сделан на основании книги: Дамулин И. В., Живолупов С. А. и соавт. «Нейромидин в клинической практике» 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016 — 60 стр.

деменции от легкой до умеренной степени, особенно связанной с БА, БП и болезнью телец Леви. Неостигмин — парасимптомиметик, обеспечивающий обезболивание, опосредованное холинергическими эффектами, и применяется в качестве вспомогательного препарата вместе с обезболивающими с разными способами введения и разной степенью успеха. Однако интратекальное введение неостигмина рекомендуется в ограниченном числе случаев хронической боли, чтобы обеспечить дозо-зависимое обезболивание и ограничить нежелательные явления, в частности, тошноту и рвоту, которые возникают часто.

Литература

1. Merskey H., and N. Bogduk. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. 1994; IASP Press: Seattle, Wash
2. D. E. Moulin, A. J. Clark, M. Speechley, and P. K. Morley-Forster. Chronic pain in Canada-prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Res Manag.* 7: 2002; 179–184
3. D. Schopflocher, P. Taenzer, and R. Jovey. The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Res Manag.* 16: 2011; 445–450

4. C. B. Johannes, T. K. Le, X. Zhou, J. A. Johnston, and R. H. Dworkin. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain.* 11: 2010; 1230–1239
5. C. Harstall, and M. Ospina. How prevalent is chronic pain. *Pain Clin Updates.* 11: 2003; 1–4
6. H. Breivik, B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen, and D. Gallacher. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J pain.* 10: 2006; 287–333
7. R. D. Treede, W. Rief, A. Barke, Q. Aziz, M. I. Bennett, and R. Benoliel, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 156: 2015; 1003
8. R. P. Hart, J. B. Wade, and M. F. Martelli. Cognitive impairment in patients with chronic pain: the significance of stress. *Curr Pain Headache Rep.* 7: 2003; 116–126
9. K. Prefontaine, and A. Rochette. A literature review on chronic pain: the daily overcoming of a complex problem. *Br J Occup Ther.* 76: 2013; 280–286
10. O. Moriarty, B. E. McGuire, and D. P. Finn. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol.* 93: 2011; 385–404
11. G. Magni, M. Marchetti, C. Moreschi, H. Merskey, and S. R. Luchini. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination I. Epidemiologic follow-up study. *Pain.* 53: 1993; 163–168
12. M. S. Nadar, Z. Jasem, and F. S. Manee. The cognitive functions in adults with chronic pain: a comparative study. *Pain Res Manag.* 2016: 2016
13. J. E. Graham, K. Rockwood, B. L. Beattie, R. Eastwood, S. Gauthier, and H. Tuokko, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet.* 349: 1997; 1793–1796
14. Social Development Canada. Government of Canada — Action for Seniors report. Canada. ca. Innovation, Science and Economic Development Canada, Available at: <https://www.canada.ca/en/employment-social-development/programs/seniors-action-report.html>, 2018, Accessed March 11, 2019

Роль ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как неостигмин и ривастигмин, для борьбы с хронической болью и когнитивной дисфункцией при старении: обзор недавних примеров клинического применения

15. A. S. Habib, and T. J. Gan. Use of neostigmine in the management of acute postoperative pain and labour pain. *CNS Drugs*. 20: 2006; 821–839
16. H. Kehlet. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 78: 1997; 606–617
17. J. C. Eisenach. Muscarinic-mediated analgesia. *Life Sci*. 64: 1999; 549–554
18. P. V. Naser, and R. Kuner. Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain. *Neuroscience*. 387: 2018; 135–148
19. L. F. Borges, and S. D. Iversen. Topography of choline acetyltransferase immunoreactive neurons and fibers in the rat spinal cord. *Brain Res*. 362: 1986; 140–148
20. D. K. Lahiri, D. M. Chen, P. Lahiri, S. Bondy, and N. H. Greig. Amyloid, cholinesterase, melatonin, and metals and their roles in aging and neurodegenerative diseases. *Ann New York Acad Sci*. 1056: 2005; 430–449
21. S. O. Bachurin, E. P. Shevtsova, E. G. Kireeva, G. F. Oxenkrug, and S. O. Sablin. Mitochondria as a target for neurotoxins and neuroprotective agents. *Ann New York Acad Sci*. 993: 2003; 334–344
22. N. C. Inestrosa, S. Urra, and M. Colombres. Acetylcholinesterase (AChE) — amyloid- β -peptide complexes in Alzheimer's disease. The Wnt signaling pathway. *Curr Alzheimer Res*. 1: 2004; 249–254
23. T. Day, and S. A. Greenfield. A peptide derived from acetylcholinesterase induces neuronal cell death: characterisation of possible mechanisms. *Exp Brain Res*. 153: 2003; 334–342
24. M. W. Jann, K. L. Shirley, and G. W. Small. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 41: 2002; 719–739
25. M. Weinstock. Selectivity of cholinesterase inhibition. *CNS drugs*. 12: 1999; 307–323
26. G. W. Small, P. V. Rabins, P. P. Barry, N. S. Buckholtz, S. T. DeKosky, and S. H. Ferris, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders: consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA*. 278: 1997; 1363–1371
27. R. Mayeux, and M. Sano. Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 341: 1999; 1670–1679
28. A. K. Howard, A. E. Thornton, S. Altman, and W. G. Honer. Donepezil for memory dysfunction in schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 16: 2002; 267–270
29. D. Bentué-Ferrer, O. Tribut, E. Polard, and H. Allain. Clinically significant drug interactions with cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*. 17: 2003; 947–963
30. C. G. Ballard. Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition. *Eur Neurol*. 47: 2002; 64–70
31. N. H. Greig, T. Utsuki, Q. S. Yu, X. Zhu, H. W. Holloway, and T. Perry, et al. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase. *Curr Med Res Opin*. 17: 2001; 159–165
32. J. Pettersson, T. E. Gordh, P. Hartvig, and L. Wiklund. A double-blind trial of the analgesic properties of physostigmine in postoperative patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 30: 1986; 283–288
33. P. Taylor. Anticholinesterase agents. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed.. 2011; Macmillan: New York; 239–254
34. L. Wecker. Brody's Human Pharmacology: Mechanism-based Therapeutics. 2018; Elsevier Health Sciences: Philadelphia, PA
35. Prostigmin (Neostigmine): Side Effects, Interactions, Warning, Dosage & Uses. RxList, Available at: <https://www.rxlist.com/prostigmin-drug.htm>, 2016, Accessed March 17, 2019
36. T. N. Calvey, M. Wareing, N. E. Williams, and K. Chan. Pharmacokinetics and pharmacological effects of neostigmine in man. *Br J Clin Pharmacol*. 7: 1979; 149–155
37. Neostigmine methylsulfate. National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD, Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5824>, 2017, Accessed March 16, 2019
38. M. Vindler, and J. C. Eisenach. Plasticity of spinal nicotinic acetylcholine receptors following spinal nerve ligation. *Neurosci Res*. 48: 2004; 139–145
39. J. R. Genzen, W. Van Cleve, and D. S. McGehee. Dorsal root ganglion neurons express multiple nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *J Neurophysiol*. 86: 2001; 1773–1782
40. M. S. Thomsen, and J. D. Mikkelsen. The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ligands methyllycaconitine, NS6740 and GTS-21 reduce lipopolysaccharide-induced TNF- α release from microglia. *J Neuroimmunol*. 251: 2012; 65–72
41. D. D. Hood, J. C. Eisenach, and R. Tuttle. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology*. 82: 1995; 331–343
42. Neostigmine. DrugBank, Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01400>, 2019, Accessed March 19, 2019
43. H. Breivik. The burden of central anticholinergic drugs increases pain and cognitive dysfunction. More knowledge about drug-interactions needed. *Scand J pain*. 17: 2017; 186–188
44. G. T. Trevisani, N. H. Hyman, and J. M. Church. Neostigmine: safe and effective treatment for acute colonic pseudo-obstruction. *Dis Colon Rectum*. 43: 2000; 599–603
45. H. Buerkle, M. Boschin, M. A. Marcus, G. Brodner, R. Wusten, and H. Van Aken. Central and peripheral analgesia mediated by the acetylcholinesterase-inhibitor neostigmine in the rat inflamed knee joint model. *Anesth Analg*. 86: 1998; 1027–1032
46. S. Marchand. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin N Am*. 34: 2008; 285–309
47. G. R. Lauretti, R. de Oliveira, M. V. Perez, and C. A. Paccola. Postoperative analgesia by intraarticular and epidural neostigmine following knee surgery. *J Clin Anesth*. 12: 2000; 444–448
48. M. L. Shakya, A. S. Yadav, and S. Dwivedi. Comparative evaluation of intrathecal neostigmine with intrathecal fentanyl for post-operative pain relief. *Int J Sci Study*. 4: 2016; 168–171
49. J. S. Kroin, A. Buvanendran, M. Kari, L. A. Jain, and K. J. Tuman. Anti-allodynic effect of intrathecal pregabalin and neostigmine in rats with neuropathic pain. *Anesthesiology*. 109: 2008; A599
50. Eldufani J. Role of the multidrug-based approach to control chronic pain and cognitive impairment in people with chronic refractory pain: literature review, Master Thesis from University of Montreal.
51. M. W. Jann. Rivastigmine, a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy*. 20: 2000; 1–2
52. M. Weinstock. Possible role of the cholinergic system and disease models. *Advances in Research on Neurodegeneration*. 1997; Springer: Vienna; 93–102
53. A. Enz, and P. Floersheim. Cholinesterase inhibitors: an overview of their mechanisms of action. *Alzheimer Disease*. 1997; Birkhäuser: Boston; 211–215
54. R. Anand. Efficacy and safety results of the early phase studies with Excelon (ENA-713) in Alzheimer's disease; an overview. *J Drug Devel Clin Prac*. 8: 1996; 109–116
55. A. Enz, R. Amstutz, H. Boddeke, G. Gmelin, and J. Malanowski. Brain selective inhibition of acetylcholinesterase: a novel approach to therapy for Alzheimer's disease. *Progress in brain research*. Vol. 98: 1993; Elsevier Science Publishers B. V.: Amsterdam, The Netherlands; 431–438
56. E. Giacobini. The second generation of cholinesterase inhibitors: pharmacological aspects. *Cholinergic basis for Alzheimer therapy*. 1991; Birkhäuser: Boston, MA; 247–262
57. N. R. Cutler, R. J. Polinsky, J. J. Sramek, A. Enz, S. S. Jhee, and L. Mancione, et al. Dose-dependent CSF acetylcholinesterase inhibition by SDZ ENA 713 in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 97: 1998; 244–250
58. H. G. Kim, M. Moon, J. G. Choi, G. Park, A. J. Kim, and J. Hur, et al. Donepezil inhibits the amyloid-beta oligomer-induced microglial activation in vitro and in vivo. *Neurotoxicology*. 40: 2014; 23–32
59. L. A. Mohamed, H. Qosa, and A. Kaddoumi. Age-related decline in brain and hepatic clearance of amyloid-beta is rectified by the cholinesterase inhibitors donepezil and rivastigmine in rats. *ACS Chem Neurosci*. 6: 2015; 725–736
60. J. S. Birks, and J. G. Evans. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 201510.1002/14651858. CD001191. pub³
61. Sarwary M. Comparison of cognitive decline medications of Alzheimer's disease: Efficacy and safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and Memantine. Degree Thesis in Pharmacy from Umeå University.
62. R. Reñé, J. Ricart, and B. Hernández. From high doses of oral rivastigmine to transdermal rivastigmine patches: user experience and satisfaction among caregivers of patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Neurología*. 29: 2014; 86–93
63. M. R. Farlow, G. T. Grossberg, C. H. Sadowsky, X. Meng, and D. M. Velting. A 24-week, open-label extension study to investigate the long-term safety, tolerability, and efficacy of 13.3 mg/24 h rivastigmine patch in patients with severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Associated Disord*. 29: 2015; 110–116
64. E. Mamikonyan, S. X. Xie, E. Melvin, and D. Weintraub. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: A placebo-controlled study. *Movement Disord*. 30: 2015 Jun; 912–918
65. J. McDonald, E. Pourcher, A. Nadeau, and P. Corbeil. A randomized trial of oral and transdermal rivastigmine for postural instability in Parkinson disease dementia. *Clin Neuropharmacol*. 41: 2018; 87–93
66. K. A. Madson, and S. Brown. Rivastigmine: Dementia with lewy bodies. *Hosp Pharm*. 51: 2016; 129–131
67. M. Terzaghi, V. Rustioni, R. Manni, C. Pacchetti, R. Zangaglia, and M. Ossola. Agrypnia with nocturnal confusional behaviors in dementia with Lewy bodies: immediate efficacy of rivastigmine. *Movement Disord*. 25: 2010; 647–649
68. G. Pickering, D. Jourdan, and C. Dubray. Acute versus chronic pain treatment in Alzheimer's disease. *Eur J Pain*. 10: 2006; 379–384
69. A. L. Horgas, and A. F. Elliott. Pain assessment and management in persons with dementia. *Nurs Clin North Am*. 39: 2004; 593–606
70. B. S. Husebo, W. Achterberg, and E. Flo. Identifying and managing pain in people with Alzheimer's disease and other types of dementia: a systematic review. *CNS Drugs*. 30: 2016; 481–497
71. H. H. Feldman, S. Ferris, B. Winblad, N. Sfikas, L. Mancione, and Y. He, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol*. 6: 2007; 501–512
72. R. S. Doody, S. H. Ferris, S. Salloway, Y. Sun, R. Goldman, and W. E. Watkins, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 72: 2009; 1555–1561
73. S. Bhattacharya, and D. Montag. Acetylcholinesterase inhibitor modifications: a promising strategy to delay the progression of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 10: 2015; 43–45
74. K. A. Wesnes, I. G. McKeith, R. Ferrara, M. Emre, T. Del Ser, and P. F. Spano, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with lewy bodies: a randomised placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerised assessment system. *Demen Geriatr Cogn Disord*. 13: 2002; 183–192
75. W. Prado, and A. Goncalves. Antinociceptive effect of intrathecal neostigmine evaluated in rats by two different pain models. *Braz J Med Biol Res*. 30: 1997; 1225–1231
76. S. Abdolmohammadi, P. O. Hétu, A. Néron, and G. Blaise. Efficacy of an intrathecal multidrug infusion for pain control in older adults and in end-stage malignancies: a report of three cases. *Pain Res Manag*. 20: 2015; 118–122

ИСКУССТВО

ВОССТАНАВЛИВАТЬ НЕЙРОННЫЕ СВЯЗИ



НЕЙРОМИДИН® ИПИДАКРИН

ИНГИБИТОР ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

для восстановления повреждённых нейронных связей
в центральной и периферической нервной системе¹

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

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

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

RUNE00024 01.08.2020

СОЗДАНО OLAINFARM
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

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



Отсканируйте
на смартфон
и перейдите по ссылке



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Портреты пациентов с нейропатической болью

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

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

Нейропатическая боль развивается в результате протекания патологических процессов в периферической и центральной нервной системе, следствием которых является аномальное возбуждение сенсорных нейронов. Клиническая картина нейропатической боли отличается от обычной ноцицептивной реакции на физическое повреждение и ассоциируется с аномальными ощущениями — дизестезия, аллодиния, жжение, холод, онемение, зуд [1]. В популяции нейропатическая боль диагностируется у 7–8 % населения, а у 5 % пациентов протекает в тяжелой форме [2]. На сегодняшний день определен ряд нозологических форм, в основе которых лежит болевой синдром нейропатического генеза, предполагающий механизм-ориентированную фармакотерапию с применением габапентиноидов:

- постгерпетическая невралгия
- диабетическая полинейропатия
- смешанный болевой синдром при радикулопатии
- болевой синдром при повреждении спинного мозга

• комплексный регионарный болевой синдром

ПАЦИЕНТ С ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИЕЙ

Клинические формы герпес-вирусных инфекций характеризуются выраженным полиморфизмом. Но такое осложнение, как постгерпетическая невралгия (ПГН), наблюдается при инфицировании HHV-3 — вирусом *Varicella zoster*, который локализуется в нейронах тригеминального и паравертебральных ганглиев, вызывая ветряную оспу в детском возрасте, а в результате реактивации вируса в более старшем возрасте ассоциирован с развитием опоясывающего герпеса (ОГ). К факторам риска реактивации вируса *Varicella zoster* относят возраст старше 50 лет, иммуносупрессивную терапию, ВИЧ/СПИД, пересадку органов или костного мозга, онкологические заболевания, длительную стероидную терапию, психологические стрессы, травмы.

При ОГ выделяют три варианта зостер-ассоциированной боли, которые соответствуют трем фазам заболевания:

- фаза I — острая герпетическая невралгия, боль возникает в продроме и длится не более 30 дней;
- фаза II — подострая герпетическая невралгия, боль длится более 30 дней от начала продрома и заканчивается не позднее 120 дней;
- фаза III — постгерпетическая невралгия, боль, продолжающаяся после разрешения высыпаний, связанных с ОГ, и длящаяся не менее трех месяцев.

Одним из наиболее важных принципов лечения острой герпетической невралгии (ГН) и подострой ГН является начало противовирусной терапии в первые 72 часа клинического дебюта заболевания. При несвоевременном начале противовирусной терапии и неадекватном купировании болевого синдрома риск развития ПГН стремительно растет.

В схемы обезболивания при острой ГН и подострой ГН обычно включаются простые анальгетики, НПВП, габапентин (Нейронтин), прегабалин, амитриптилин, возможно назначение опиоидов и трамадола. Это связано со смешанным характером боли, в котором присутствует и ноцицептивный, и нейропатический компоненты. Если пациенты жалуются на парестезии, жжение и аллодинию, так называемые дескрипторы нейропатической боли, то обосновано назначение препаратов центрального действия. Это типичные симптомы ПГН — осложнения ОГ, которое возникает у 10–20 % пациентов и обусловлено необратимыми изменениями в нейронах, поражением сенсорного ганглия и нервных волокон вирусом. Продолжительность боли переменна — у большинства пациентов выраженность болевого синдрома уменьшается в течение первого года, однако у части больных она может сохраняться годами и даже в течение всей оставшейся жизни, оказывая разрушающее влияние на качество жизни и функциональный статус пациентов.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению ПГН 2010 г. [3] препаратами первого ряда у этой категории пациентов являются габапентин и прегабалин. Рекомендуемая доза габапентина 1800–2400 мг/сут. Для удобства титрации дозы при длительном приеме зарегистрирована новая лекарственная форма препарата Нейронтин

(Пфайзер) — делимая таблетка с содержанием габапентина 600 мг.

Эффективность и безопасность габапентина (Нейронтин) у пациентов с ПГН была продемонстрирована в многоцентровом исследовании Rowbotham M. и соавт. [4], в котором приняли участие 229 пациентов из 16 амбулаторных клинических центров США. Пациенты были рандомизированы в две группы — 113 получали габапентин в максимально эффективной терапевтической дозе 3600 мг/сут в три приема, которая была достигнута титрацией в течение 4 недель, начиная с 300 мг/сут. В течение последующих 4 недель поддерживался стабильный режим дозирования. Группу плацебо составили 116 пациентов. Основным критерием оценки результатов лечения было изменение средней суточной оценки боли по 11-балльной шкале Лайкерта (0 — отсутствие боли, 10 — самая сильная боль) в течение всего периода исследования (рис. 1). Параллельно фиксировались среднесуточные показатели качества сна и общее впечатление от лечения на основании стандартных анкет. В группе габапентина 89 (78,8 %) участников завершили исследование и имели статистически значимое снижение средней суточной оценки боли с 6,3 до 4,2 баллов по сравнению с изменением в группе плацебо от 6,5 до 6,0 баллов ($p < 0,001$). Показатели продолжительности сна, улучшения качества жизни

и настроения были достоверно выше в группе габапентина ($p < 0,001$) [4].

ПАЦИЕНТ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

Диабетическая полинейропатия (ДПН) — осложнение сахарного диабета 2 типа, которое клинически выявляется у 30–50 % пациентов [5] и требуют комплексной и рациональной фармакотерапии. В 10–20 % случаев ДПН сопровождается повреждением тонких сенсорных волокон и вызывает болевой синдром нейропатической природы. Пациенты жалуются на жгучие боли в стопах, которые усиливаются ночью, на парестезии (мурашки), дизестезии (неприятные болезненные ощущения), гипестезию. Особенностью этого болевого синдрома является тяжелая дезадаптация, нарушение сна, тревога, ухудшение настроения и в целом снижение качества жизни. В клинической практике реализуются два направления лечения ДПН — патогенетическое и симптоматическое. В патогенетической терапии используются альфа-липоевая кислота в суточной дозе 600 мг, бенфотиамин, цианокобаламин [6]. В симптоматической терапии традиционно рассматриваются препараты для ведения пациентов с нейропатической болью [3]: габапентин 1800–2400 мг/сут, прегабалин 300–600 мг/сут, amitриптилин 25–75 мг/сут, дулоксе-

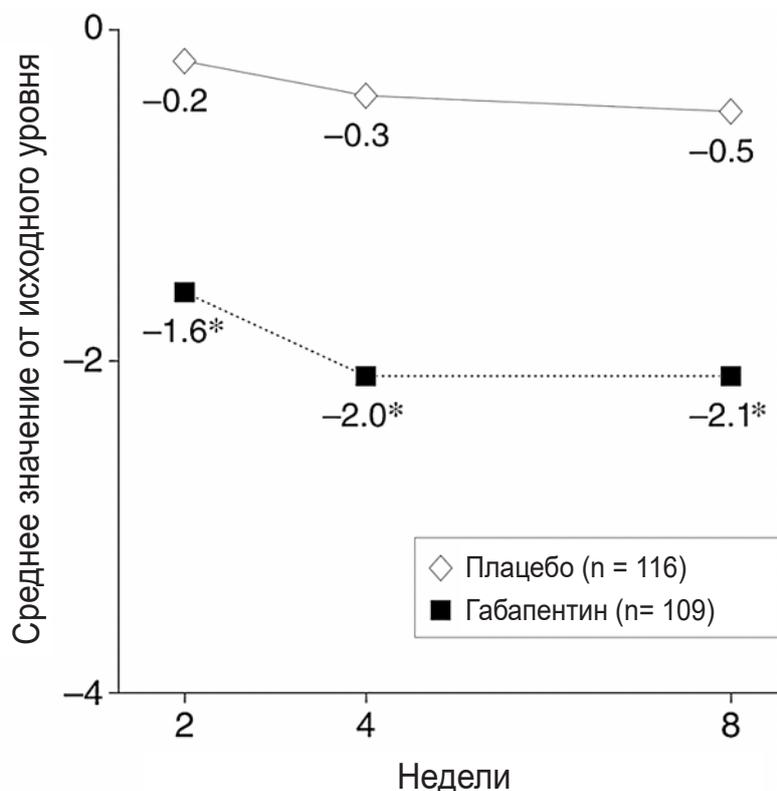


Рис. 1. Изменение средней суточной оценки боли по сравнению с исходным уровнем.

тин 30–60 мг/сут, пластырь с лидокаином 5 %, трамадол + парацетамол.

В исследовании Васконја М. и соавт. [7] была продемонстрирована эффективность монотерапии габапентином (Нейронтин) у 165 пациентов с нейропатической болью продолжительностью от 1 года до 5 лет на фоне ДПН. Минимальная оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) краткой анкеты МакГила составляла 40 мм. Первичным показателем эффективности была суточная сила боли по 11-балльной шкале Лайкерта (от 0 до 10), дополнительно оценивалось общее клиническое впечатление от терапии по нескольким параметрам — качество сна, профиль настроения, показатели качества жизни (рис. 2). 84 пациента получали габапентин в дозе от 900 до 3600 мг/сут в течение 8 недель и 70 (83 %) из них завершили исследование. В группу плацебо был включен 81 пациент и 65 (80 %) завершили исследование.

Средний дневной балл боли у пациентов, получавших габапентин, в конечной точке составил 3,9

(при исходном уровне 6,4) и был значительно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо — 5,1 (при исходном уровне 6,5). Все дополнительные показатели были значительно лучше в группе габапентина, чем в группе плацебо. Статистически значимые различия в пользу лечения габапентином наблюдались в показателях качества жизни (краткая форма опросника качества жизни и профиль состояний настроения). Головокружение и сонливость чаще наблюдались в группе габапентина, но не оказали значимое влияние на общее впечатление от терапии [7].

ПАЦИЕНТ СО СМЕШАННЫМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ ПРИ РАДИКУЛОПАТИИ

Пациенты с болью в спине, которая связана с поражением нервного корешка (грыжа диска, стеноз позвоночного канала), составляют 7 % от общего числа больных, которые обращаются за амбулаторной помощью по поводу болевого синдрома в нижней части спины — радикулопатии. Протрузия и грыжа межпозвоночного диска вызывают компрессию

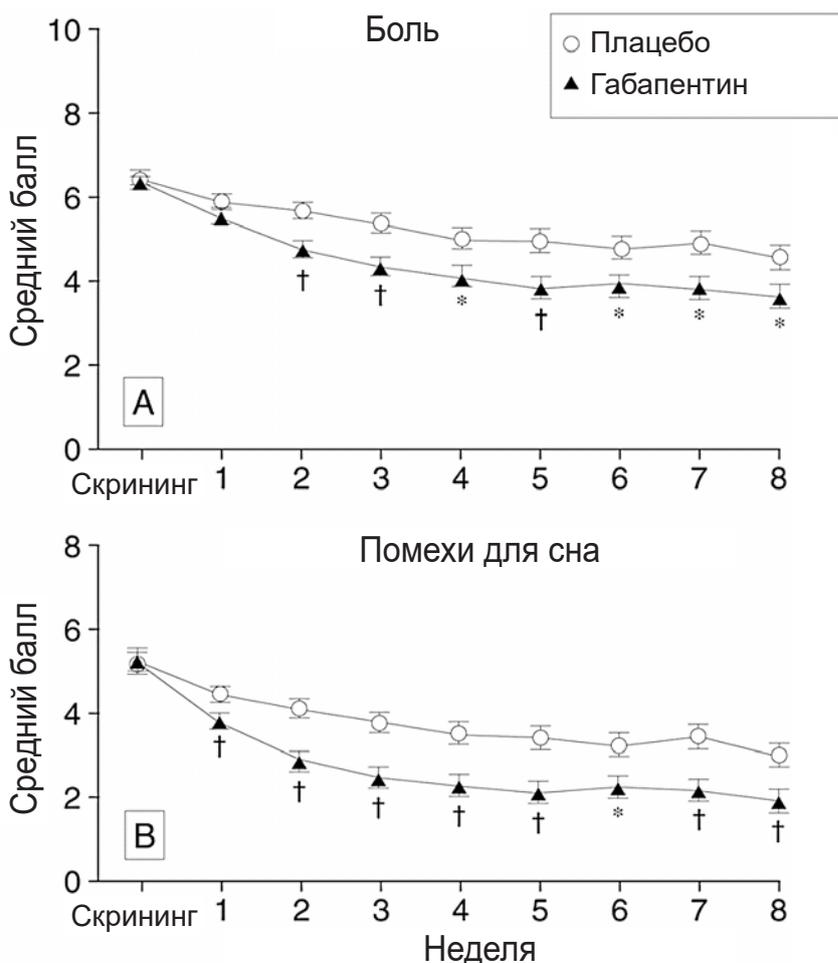


Рис. 2. А — средняя оценка боли за неделю, измеренная по 11-балльной шкале Лайкерта от 0 (отсутствие боли) до 10 (наихудшая из возможных болей). В — Ежедневные средние оценки помех во сне по 11-балльной шкале Лайкерта, которая описывает, как боль мешала сну пациента в течение последних 24 часов, от 0 (не мешала) до 10 (не могли уснуть из-за боли).

структур нервного корешка, затем в этой зоне развивается воспалительный процесс с участием цитокинов, интерлейкинов и фактора некроза опухоли альфа. В любом радикулярном синдроме присутствуют два компонента: ноцицептивный и нейропатический — это смешанная боль, и это необходимо учитывать при назначении адекватной терапии. Боль при радикулопатии имеет разный рисунок. Считается, что ноцицептивный компонент чаще всего дает боль локальную, без иррадиации. Истинная корешковая боль нейропатической природы напоминает натянутую струну, всегда имеет длинную протяженность, иррадирует от пояснично-крестцового уровня до стопы, не останавливаясь на уровне подколенной ямки. Для нейропатической боли свойственны такие симптомы как жжение, покалывание, «удар током» в сочетании с ощущением гипестезии в зоне соответствующего корешка.

При диагностике и назначении лечения необходимо обратить особое внимание на соотношение между болевым синдромом и наличием визуальных изменений на КТ и МРТ. По статистике, на основании данных диагностических исследований, у 30–40 % лиц независимо от возраста встречаются асимптомные грыжи межпозвонковых дисков [9]. На основании многолетних клинических наблюдений за пациентами с визуально подтвержденной межпозвонковой грыжей можно сделать следующие выводы: грыжа может не сопровождаться болевым синдромом, не влияет на прогноз заболевания и выбор методов лечения. В 30 % случаев грыжа регрессирует или исчезает через 6 недель при адекватном консервативном лечении, в 60 % случаев излечение происходит через 6 месяцев.

Фармакотерапевтическая тактика у пациентов со смешанным болевым синдромом предполагает назначение НПВП, миорелаксантов, габапентина в дозе 1800–2400 мг/сут, прегабалина в дозе 300–600 мг/сут [10].

Исследовательская группа по изучению нейропатической боли, которую возглавил Serpell M. [11], реализовала в своей работе новый дизайн исследования, основанный на реальной клинической практике, в которой врач встречается с набором определенных симптомов, характеризующих именно нейропатический компонент независимо от нозологии. Пациенты с аллодинией, гипералгезией, стреляющей или жгучей болью были рандомизированы в группу габапентина (Нейронтин) ($n = 153$) и плацебо ($n = 152$). Доза габапентина титровалась до 900 мг/сут в течение 3 дней и далее до 2400 мг/сут к концу 5 недели, если требовалось увеличение дозы. Эффективность обезболивания определялась в баллах на основании ведения пациентами дневника боли в течение 8 недель

исследования. Результаты исследования продемонстрировали улучшение на 1,5 балла у 21 % пациентов в группе габапентина vs 1,0 балл у 14 % пациентов в группе плацебо ($p = 0,048$). Анкетирование выявило улучшение показателей качества жизни в группе габапентина ($p < 0,05$). Габапентин хорошо переносился и большинство пациентов завершили исследование — 79 % в группе габапентина vs 73 % в группе плацебо. Результаты исследования продемонстрировали обезболивающую эффективность габапентина при симптомах нейропатической боли и улучшение общего состояния пациентов независимо от патогенеза основного заболевания [11]. Это позволяет рекомендовать как можно более раннее назначение механизма-обоснованного обезболивания на основании анализа клинических симптомов у пациентов с широким спектром нейропатических болевых синдромов.

ПАЦИЕНТ СО СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Спинальная травма — механическое повреждение позвоночника и / или содержимого позвоночного канала (спинного мозга, его оболочек и сосудов, спинномозговых нервов). Число пациентов со спинальной травмой достаточно велико — это 70–90 случаев на 100 000. Около 70 % этих тяжелых пациентов испытывают различные варианты хронической боли, у 30 % — это центральная нейропатическая боль, связанная с поражением спиноталамических путей. Даже при наличии паралича, часто сопровождающего травму спинного мозга, у многих пациентов боль оказывает не меньшее отрицательное влияние на качество жизни. Было проведено исследование особенностей болевого синдрома у пациентов с травмой спинного мозга [8]. Результаты продемонстрировали высокую распространенность и гетерогенность боли при спинальной травме, тесную взаимосвязь эмоционально-личностных расстройств с ее интенсивностью. Локализация боли может быть различной, захватывать обе конечности ниже уровня травмы, у некоторых пациентов наблюдаются односторонние или сегментарные боли. Иногда болевой синдром локализуется выше уровня поражения спинного мозга.

В основе терапии пациентов с центральной нейропатической болью на фоне спинальной травмы лежат Рекомендации европейской федерации неврологических обществ (EFNS 2010) [3], в которых препаратами первой линии названы габапентин, прегабалин и amitриптилин. При соблюдении всех принципов лечения пациентов с центральной нейропатической болью только у 30–40 % больных наблюдается регресс болевого синдрома. В некоторых случаях у этой категории пациентов наблюдается фармакорезистентная невропатическая боль —

«боль, которая не отвечает на лечение препаратами с доказанной эффективностью, проведенное в соответствующие сроки и в адекватных дозах». У пациентов с подозрением на фармакорезистентную боль должна быть предпринята попытка лечения болевого синдрома, по крайней мере, четырьмя препаратами с доказанной эффективностью при нейропатической боли, продолжительность лечения каждым из этих препаратов должна быть не менее 3 мес, либо до тех пор, пока побочные эффекты не мешают приему препарата в адекватной дозе. Если, несмотря на лечение, интенсивность боли снижается не больше чем на 30 % или остается на уровне 5 баллов по 10-балльной ВАШ; и / или продолжительно текущий болевой синдром приводит к существенному ухудшению качества жизни, то подтверждается фармакорезистентная нейропатическая боль, соответствующая определению, данному международными экспертами, встречается только у 5 % пациентов с «возможной» невропатической болью [13].

В исследовании Ahn S. и соавт. [14] изучалось влияние габапентина (Нейронтин) на нейропатическую боль у 31 пациента с травмой спинного мозга с различной продолжительностью симптомов и синдромом «конского хвоста». В первую группу было включено 13 пациентов с длительностью болевого синдрома меньше 6 мес, а во вторую вошли 18 пациентов с симптомами нейропатической боли продолжительностью более 6 мес. Пациенты получали комплексную обезболивающую терапию в течение двух недель без видимого улучшения. В дополнение к проводимой терапии участникам двух групп дополнительно был назначен габапентин, который титровался 18 дней до 1800 мг/сут или максимально переносимой дозы, поддерживаемой на протяжении 5 недель терапии. Эффективность габапентина оценивалась по шкале боли и оценке нарушения сна с использованием 100-миллиметровой ВАШ каждые 2 недели. Баллы в двух группах сравнивались каждые 2 недели в течение 8-недельного исследования. В интервале наблюдений от 2 до 8 недель средняя оценка боли и качества сна для первой группы снизились больше, чем у второй группы 2 ($p < 0,05$). Средняя оценка боли в первой группе до лечения составила 7,3 балла, после — 3,0, во 2 группе — 7,6 и 5,1 соответственно. При оценке сна наблюдалась аналогичная картина — показатели были достоверно лучше в первой группе ($p < 0,05$). По сравнению с началом исследования снижение боли на 2 балла было зарегистрировано у 100 % пациентов первой группы и у 71 % — второй. На основании результатов проведенного исследования был сделан вывод об эффективности габапентина у пациентов со спинальной

травмой при различной продолжительности болевого синдрома, но более выраженное обезболивающее действие гарантируется при как можно более раннем назначении симптоматической терапии [14].

ПАЦИЕНТ С КОМПЛЕКСНЫМ РЕГИОНАРНЫМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС) — это симптомокомплекс, включающий в себя боль, вегетативные, трофические и моторные нарушения, наблюдаемые в одном регионе, как правило, на одной конечности. Впервые КРБС описал Н. И. Пирогов в 1855 г., назвав этот феномен «посттравматическая гиперестезия». Он обнаружил характерные клинические проявления синдрома во время войны у солдат после ранений.

С клинической точки зрения КРБС включает четыре компонента — боль, вегетативные и трофические расстройства, а также моторные нарушения. Боль пациенты характеризуют как постоянную, интенсивную, жгучую и колющую. Особенность болевого синдрома при КРБС — несоответствие тяжести повреждения, которое может быть незначительным, ушиб или небольшая травма, а боль носит тяжелый, инвалидизирующий характер. Маркером КРБС является аллодиния, статическая и динамическая, боль в ответ на неболевой стимул, что служит доказательством ее нейропатической природы. Эмоциональные нагрузки усиливают выраженность боли, вводя в заблуждение лечащих врачей, позволяя ошибочно предположить психогенный характер ее возникновения [15].

Выделяют три клинические стадии КРБС 1 типа. На 1 стадии (дебют заболевания) пациенты жалуются на жгучую боль и дистальный отек конечности, на повышенную температуру в очаге поражения и болезненность в области сустава, усиление локальной потливости и более интенсивный рост волос. Легкое прикосновение вызывает у пациентов боль (аллодиния), которая сохраняется и после прекращения воздействия (гиперпатия). Наблюдается тугоподвижность суставов и боль как при активных, так и пассивных движениях в суставе. На 2 стадии заболевания (через 3–6 мес) все симптомы сохраняются и усиливаются, а кожа на пораженном участке становится тонкой, блестящей и холодной. При отсутствии адекватного лечения через 6–12 мес развивается 3 стадия заболевания, для которой характерны контрактуры мышц, ведущие к деформации кистей и стоп, кожа становится атрофичной и сухой. Резюмируя клиническую картину заболевания, необходимо обратить внимание на то, для 1 стадии ведущим является болевой синдром, а для 2 и 3 стадий — трофические нарушения. Это важный момент для назначения корректной и эффективной фармакотерапии.

С точки зрения патофизиологии КРБС является смешанным по своему происхождению. Он включает ноцицептивный компонент, связанный с периферической сенситизацией, эктопической активностью и экспрессией натриевых каналов. Нисходящая дингибция лежит в основе нейропатического компонента, который является маркером КРБС. Наблюдается и центральная сенситизация, которая является причиной развития дисфункционального компонента в картине заболевания. Это вызывает сложности в определении рациональных и эффективных фармакотерапевтических подходов в ведении этих пациентов. Лечащему врачу необходимо комбинировать все возможные лекарственные средства, действующие на все три типа боли — ноцицептивную, нейропатическую и дисфункциональную.

Средства, влияющие на нейропатический компонент боли — важная составляющая лечения пациентов с КРБС. На фоне применения габапентина и прегабалина уменьшается центральная сенситизация, один из ведущих механизмов КРБС.

В исследовании Van de Vusse A. и соавт. [16] оценивалась обезболивающая эффективность габапентина (Нейронтин) у 58 пациентов с КРБС, которые были рандомизированы в группу габапентина (1 группа) и плацебо (2 группа). Первая группа получала габапентин в течение 3 недель в титруемой дозе до 1800 мг/сут, затем следовал двухнедельный период вымывания, а далее группа в течение 3 недель получала плацебо. Вторая группа сначала получала плацебо, а после периода вымывания — габапентин. Пациенты обследовались через 3, 5 и 8 недель по следующим параметрам — частота боли за последние 24 ч по ВАШ, качественная оценка нейропатической боли по шкале NPS по 10 пунктам, уровень повышенной чувствительности кожных покровов. Объективно был отмечен лучший клинический эффект на фоне применения габапентина в 1 группе по сравнению со 2, который при статистической обработке не был достоверным, так как на результаты было отмечено влияние индивидуальных особенностей каждого пациента, различный уровень ожиданий от лечения. Но необходимо отметить, что в группе габапентина снизился сенсорный дефицит по сравнению с группой плацебо. Габапентин может уменьшать область гипестезии — это уникальное свойство препарата, не описанное ни для одного другого лекарственного средства. Результаты исследования дают клинические основания для назначения габапентина пациентам с КРБС [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов международных исследований применения габапентина у пациентов с нейро-

патической болью демонстрирует достоверную клиническую эффективность и безопасность препарата при постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулопатии, боли при спинальной травме и комплексном регионарном болевом синдроме. В российской клинической практике оригинальный габапентин Нейронтин уже в течение почти двух десятилетий служит надежным практическим инструментом управления нейропатической болью различной этиологии. Удобство применения обеспечивается лекарственными формами с оптимальным содержанием действующего вещества для титрования индивидуальной терапевтической дозы для каждого пациента. Это единственный габапентиноид на российском рынке, который выпускается в капсулах и делимых таблетках с риской с содержанием габапентина 300 и 600 мг соответственно. При длительных курсах терапии это является преимуществом при выборе препарата, способствуя высокому комплаенсу и возможности снижения стоимости лечения.

Литература

1. Данилов А. Б. Нейропатическая боль. Нейромедия. 2003, 60 стр.
2. Torrance N., Smith B. H., Bennett M. I., Lee A. J. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey // *The Journal of Pain*: 2006. 7. 281–289.
3. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17 (9):1113–e88.
4. Rowbotham M., Harden N., Stacey B. et al. Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1998;280 (21):1837–1842.
5. 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 Nov 4;161 (9):639–49.
6. Schmid U, et al. Benfotiamine exhibits direct antioxidative capacity and prevents induction of DNA damage in vitro. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 371–377.
7. Backonja M., Beydoun A., Edwards K. R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998 Dec 2;280 (21):1831–6.
8. Бранд П. Я. Особенности болевого синдрома у пациентов с травмой спинного мозга. Диссер. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук, 2011
9. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. В. Л. Голубева. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 330 с.
10. Данилов А. Б. Алгоритм диагностики и лечения боли в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины // *Атмосфера. Нервные болезни*. 2010. № 4. С. 11–18.
11. Serpell M. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2002 Oct;99 (3):557–66.
12. Smith B. H. et al, Towards a definition of refractory neuropathic pain for epidemiological research. An international Delphi survey of experts. *BMC Neurol* 2012;12:29.
13. Torrance N., Ferguson J., Afolabi E. et al. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain*. 2013 May;154 (5):690–9.
14. Ahn S., Park H., Lee B. et al. Gabapentin effect on neuropathic pain compared among patients with spinal cord injury and different durations of symptoms. *Spine*. 2003 Feb 15;28 (4):341–6; discussion 346–7.
15. Harden RN. and Bruhl SP. Introduction and Diagnostic Considerations. *Complex Regional Pain Syndrome: Treatment Guidelines*. RSDSA press. 2006:1–11.
16. Van de Vusse A., Stomp-Van den Berg S., Kessels A. et al. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1. *BMC Neurol*. 2004; 4: 13.
17. Hui A., Wong S., Leung B. et al. Gabapentin for the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*, 2011 May;18 (5):726–30.

Возможно, альфа-липоевая кислота может защитить больных диабетом от инфекции COVID-19

(Реферативный перевод)

Erkan Curea¹, Medine Cumhur Cureb²

¹ Кафедра внутренних болезней, Госпиталь Ota&Jinemed, Стамбул, Турция

² Кафедра биохимии, Частная практика, Стамбул, Турция

Новое коронавирусное заболевание (COVID-19) быстро распространяется по всему миру, и выбор лекарств может повлиять на заболеваемость и смертность от заболевания как положительно, так и отрицательно. Большинство больных диабетом применяет альфа-липоевую кислоту (АЛК) для лечения периферической невропатии. Есть гипотеза, что АЛК оказывает защитное действие против COVID-19 у больных диабетом по разным механизмам. Ниже будет обсуждаться защитный эффект АЛК против инфекции COVID-19 у больных диабетом.

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку за счет связывания с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), как SARS-CoV. АПФ2 проявляет свою протеолитическую активность при кислых значениях pH [1, 2]. Наиболее важный параметр, влияющий на проникновение вируса в клетку — низкий pH внутриклеточной среды. Вторым важным фактором, влияющим на проникновение вируса в клетку — содержание АПФ2 [1, 2]. При активации АПФ2 вирусная нагрузка может повыситься из-за повышенного количества АПФ2 [2]. ADAM17 — металлопротеиназа, вызывающая отщепление АПФ2. ADAM17 приводит к активации АПФ2 за счет его отщепления от мембраны [3]. Снижение активности ADAM17 может снизить тяжесть инфекции COVID-19 (рис. 1).

АЛК применяется для лечения диабетической полиневропатии. Она повышает чувствительность к инсулину и снижает концентрацию глюкозы в крови. АЛК — мощный антиоксидант, уменьшающий окислительный стресс и подавляющий активацию ядерного фактора-каппа В (NF-kB) (рис. 1) [4]. АЛК извест-

на своим противовирусным действием на некоторые вирусы. Она может проявлять антивирусный эффект за счет снижения активации NF-kB и приглушения окислительно-восстановительных реакций [5]. АЛК повышает концентрацию глутатиона в клетке, укрепляет механизмы защиты от коронавируса штамма 229E и подавляет репликацию ВИЧ-1 [6]. Кроме того, сообщалось, что АЛК подавляет рост вакцинного вируса *in vitro* по сходным механизмам и, таким образом может быть эффективна против вирусов оспы [5]. АЛК оказывает положительное действие, например, хелатирует ионы металлов, таких как медь и цинк, и восстанавливает эндогенные и экзогенные антиоксиданты, такие как витамины С и Е [7]. Повышение содержания этих антиоксидантов под действием АЛК может быть начальным механизмом защиты от COVID-19 (рис. 1) [6]. Zhong et al. вводили 1200 мг АЛК 17 тяжелобольным пациентам с COVID-19. Они сообщили, что через 30 дней последующего наблюдения смертность в группе АЛК была вдвое ниже, чем в группе плацебо [8]. Кроме того, АЛК снижает активацию ADAM17 и ее эффект за счет ингибирования активности НАДФН-оксидазы [9, 10]. АЛК может снизить вирусную нагрузку, предотвратив активацию АПФ2 (рис. 1). Так как инсулиновая терапия снижает активацию ADAM17 [11], сочетание инсулина и АЛК может быть превосходным вариантом для больных диабетом.

Гидроксихлорохин защелачивает внутриклеточную среду за счет K^+/H^+ -антипортера [12, 13]. Гидроксихлорохин вызывает накопление K^+ во внутриклеточной среде, а ионы H^+ остаются в митохондриях.

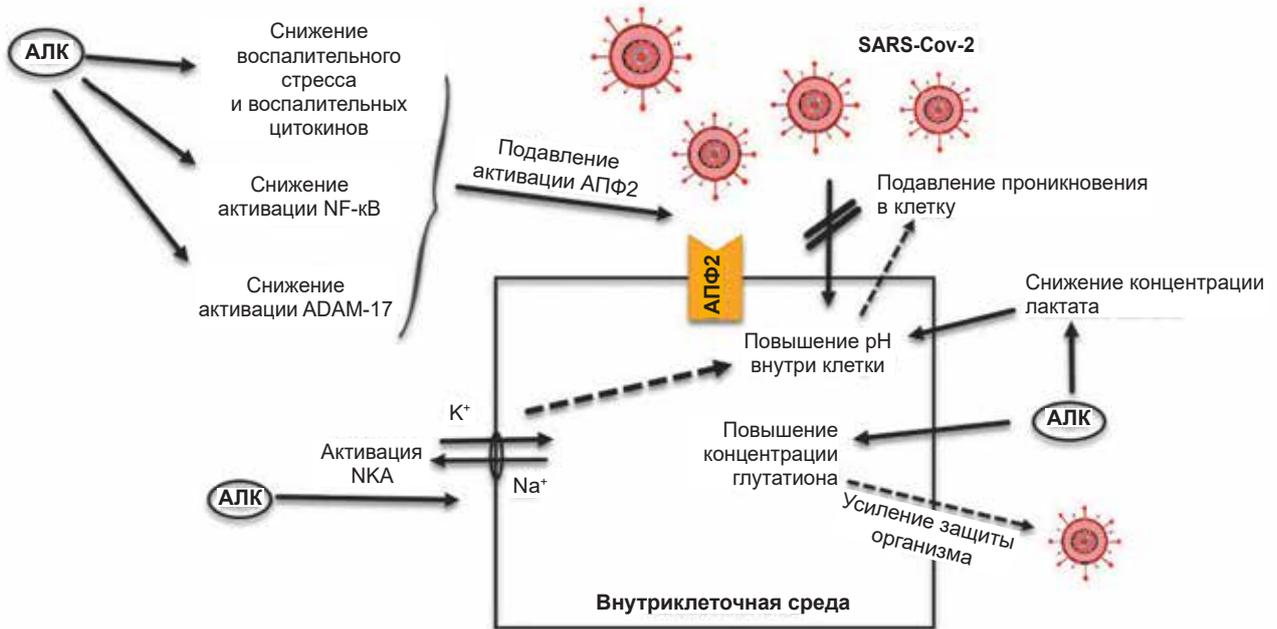
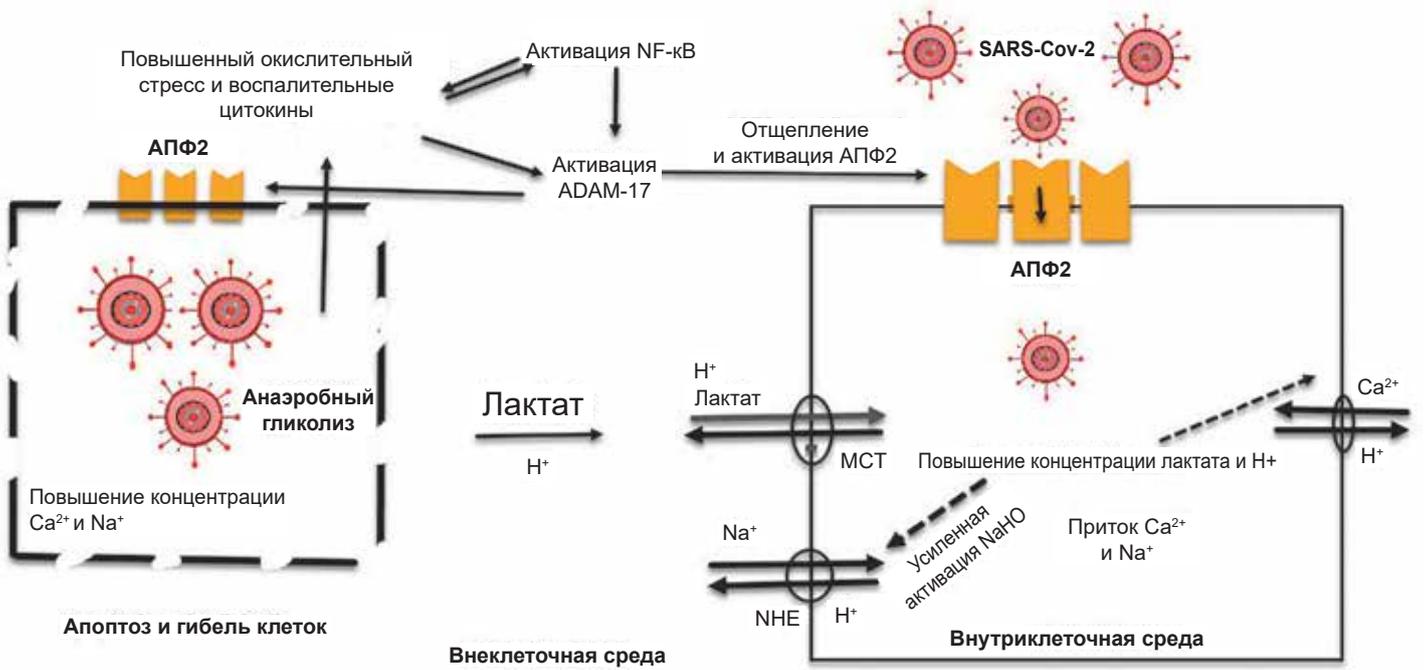


Рис. 1. Механизм проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку и повреждений клетки, а также защитных механизмов АЛК против инфекции SARS-CoV-2.

Сокращения:

АЛК — альфа-липоевая кислота;

АПФ2 — ангиотензин-превращающий фермент 2;

НКА — Na⁺, K⁺-АТФаза;

NaHO — Na⁺/H⁺ обменник;

МСТ — транспортеры монокарбоксилата;

NF-κB — ядерный фактор kappa B.

Гидроксихлорохин препятствует проникновению вируса в клетку за счет повышения pH внутриклеточной среды и изменения структуры АПФ2 [13]. АЛК активирует АТФ-зависимые K^+ каналы (Na^+ , K^+ -АТФаза) (НКА). Каналы закачивают 2 K^+ в клетку и выкачивают 3 Na^+ из клетки [14, 15]. АЛК активирует насос, повышая pH внутриклеточной среды (рис. 1). АЛК может усилить механизмы защиты организма человека от инфекции SARS-CoV-2 за счет повышения pH внутриклеточной среды.

У тяжелобольных пациентов с COVID-19 повышается концентрация лактата в сыворотке и тканях. Так как при COVID-19 поступление кислорода в ткани недостаточно, возникают условия гипоксии [2, 16]. В условиях гипоксии активируются анаэробные пути гликолиза, лактатдегидрогеназа становится активной и возрастает выработка лактата [17]. Повышение концентрации лактата в среде усугубляет состояние гипоксии. Монокарбоксилатные транспортеры переносят повышенное количество лактата вместе с ионами H^+ в клетку [18]. Это явление активирует Na^+/H^+ обменник (NaHO) для забуферивания среды внутри клетки. NaHO выкачивает ион H^+ из клетки, а Na^+ перемещаются в клетку [16, 18]. Одновременно во внутриклеточное пространство поступает Ca^{2+} . Повышенное количество Na^+ в клетке вызывает набухание и отек клетки (рис. 1). Повышенная концентрация Ca^{2+} в клетке стимулирует апоптоз, вызывая гибель клеток [16, 18]. В норме pH внутриклеточной среды поддерживается в узком интервале. Лактат повышает активность НКА [19]; однако в присутствии постоянного избытка лактата НКА не в состоянии повысить pH в клетке. Снижение концентрации лактата может снизить повреждение клеток при COVID-19 [16]. АЛК непосредственно активирует пируватдегидрогеназу, снижая концентрацию лактата в сыворотке [20]. АЛК может предотвратить активацию NaHO за счет снижения концентрации лактата и, таким образом, оказывать цитопротективное действие у тяжелобольных пациентов с COVID-19 за счет предотвращения накопления Na^+ и Ca^{2+} в клетке (рис. 1).

В заключение, лечение АЛК повышает pH внутриклеточной среды и количество антиоксидантов и уменьшает окислительный стресс. Таким образом, АЛК может усилить защиту организма от инфекции SARS-CoV-2 и может играть существенную роль в лечении тяжелобольных COVID-19. Она может предот-

вратить повреждение клеток и тканей за счет снижения образования лактата у пациентов с COVID-19. Применение АЛК вместе с инсулином для больных диабетом может иметь синергический эффект при SARS-CoV-2. Авторы полагают, что лечение АЛК принесет пользу больным диабетом с COVID-19.

Литература

1. Cure E, Cumhur CM. Comment on "Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19". J Med Virol 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25848>.
2. Cure E, Cumhur CM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may be harmful in patients with diabetes during COVID-19 pandemic. Diabetes Metab Syndr 2020;14(4):349–50.
3. Palau V, Riera M, Soler MJ. ADAM17 inhibition may exert a protective effect on COVID-19. Nephrol Dial Transplant 2020. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa093>.
4. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F, Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. Saudi Med J 2011;32(6):584–8.
5. Spisakova M, Cizek Z, Melkova Z. Ethacrynic and alpha-lipoic acids inhibit vaccinia virus late gene expression. Antiviral Res 2009;81(2):156–65.
6. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. J Med Virol 2020;92(5):479–90.
7. Golbidi S, Badran M, Laher I. Diabetes and alpha lipoic Acid. Front Pharmacol 2011;2:69.
8. Zhong M, Sun A, Xiao T, Yao G, Sang L, Zheng X, et al. A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α -Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266>.
9. Farhat D, Léon S, Ghayad SE, Gadot N, Icard P, Le Romancer M, et al. Lipoic acid decreases breast cancer cell proliferation by inhibiting IGF-1R via furin downregulation. Br J Cancer 2020;122(6):885–94.
10. de Queiroz TM, Xia H, Filipeanu CM, Braga VA, Lazartigues E. α -Lipoic acid reduces neurogenic hypertension by blunting oxidative stress-mediated increase in ADAM17. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015;309(5):H926–34.
11. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? Diabetes Res Clin Pract 2020;108:146.
12. Nakashima RA, Garlid KD. Quinine inhibition of Na^+ and K^+ transport provides evidence for two cation/ H^+ exchangers in rat liver mitochondria. J Biol Chem 1982;257(16):9252–4.
13. Cure E, Cumhur Cure M, Kucuk A. Comment on "smooth or risky revisit of an old malaria drug for COVID-19?". J Neuroimmune Pharmacol 2020. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09938-3>.
14. Hsu JL, Liu FL, Hsu LC, Chang HS, Leu WJ, Yu CC, et al. Epi-reevesioside F inhibits Na^+/K^+ -ATPase, causing cytosolic acidification, Bak activation and apoptosis in glioblastoma. Oncotarget 2015;6(27):24032–46.
15. Dudek M, Razny K, Bilska-Wilkosz A, Iciek M, Sapa J, Wlodek L, et al. Hypotensive effect of alpha-lipoic acid after a single administration in rats. Anatol J Cardiol 2016;16(5):306–9.
16. Cure E, Cumhur CM. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. Diabetes Metab Syndr 2020;14(4):405–6.
17. Cure E, Cumhur CM. Comment on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and heart failure. Am J Cardiol 2020. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.001>.
18. Kucuk A, Cumhur Cure M, Cure E. Can COVID-19 cause myalgia with a completely different mechanism? A hypothesis. Clin Rheumatol 2020;39(7):2103–4.
19. James JH, Wagner KR, King JK, Leffler RE, Upputuri RK, Balasubramaniam A, et al. Stimulation of both aerobic glycolysis and Na^+ - K^+ -ATPase activity in skeletal muscle by epinephrine or amylin. Am J Physiol 1999;277(1):E176–86.
20. Konrad T, Vicini P, Kusterer K, Höflich A, Assadkhani A, Böhles HJ, et al. Alpha-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22(2):280–7.

Тиолепта®

Тиоктовая (α-липоевая)
кислота

Достойная лепта в терапии полинейро- патии



- ✓ Достоверно снижает¹:
 - Боль
 - Жжение
 - Парестезии
 - Онемение
- ✓ Длительно действует¹
- ✓ Хорошо переносится¹

¹ Строчков И.А., Фокина А.С. Тиолепта уменьшает позитивную невропатическую симптоматику при диабетической полиневропатии – исследование «Этика», Медицинский совет, №4, 201

* Инструкции по применению препарата



Боль при болезни Фабри: пациенты и параллели в доклинических исследованиях

(Реферативный перевод)

J. Anthony, Jr. Burand, Cheryl L. Stucky

Кафедра клеточной биологии, нейробиологии и анатомии, медицинский колледж Висконсина, Милуоки, США

ВВЕДЕНИЕ

Что такое болезнь Фабри? Это лизосомная болезнь накопления, вызванная дисфункцией или отсутствием α -галактозидазы А (α -Гал А), лизосомной гидролазы, катализирующей удаление концевой остатка α -галактозы из гликозилированных молекул в лизосоме. Болезнь Фабри вызвана рядом мутаций в гене GLA, кодирующем экспрессию α -Гал А [16, 103]. Нефункциональность α -Гал А приводит к накоплению гликозилированных продуктов, таких как глоботриаозилцерамид (Gb3), лизоглоботриаозилцерамид (лизо-Gb3), В-гликолипидный антиген, P1-антиген и дигалактозилцерамид [101, 138]. Эти продукты представляют собой, главным образом, гликофинголипиды и не могут быть расщеплены другими способами, поэтому накапливаются и образуют агрегаты в лизосомах. Авторы обращают внимание, что точный патогенез такого накопления гликофинголипидов все еще предстоит изучить. Накопление этих липидов может принимать форму крупных электроноплотных, пластинчатых включений, так называемые «зевровидные тельца» [133]. Со временем такое накопление липидов ведет к гибели чувствительных нервных волокон, нарушениям чувствительности и боли, а также дисфункции органов, включая инфаркт миокарда, аритмию, почечную недостаточность и инсульты. Эти заболевания встречаются как у мужчин, так и у женщин, и в целом сокращают срок жизни на 10–20 лет [175]. Боль — один из самых ранних симптомов болезни Фабри; часто она возникает в раннем детстве и сохраняется на протяжении всей жизни [209]. В связи с поражением различных систем органов болезнь Фабри нарушает нормальное функционирование, такое как работа, повседневная активность и взаимодействия

с людьми [5, 66]. Кроме того, пациенты часто страдают от депрессии и тревожности, что способствует значительному снижению качества жизни [6, 102]. По оценкам, распространенность болезни Фабри составляет от 1:40 000 до 1:117 000 [132, 229], однако недавнее генетическое тестирование новорожденных дает основания предполагать более высокое распространение до 1:1400 [44, 90, 118].

Хотя большинство мутаций затрагивают одну семью, встречаются мутации в нескольких неродственных семьях, а также мутации, чаще обнаруживающиеся в экзонах 5 и 7 [53]. Большинство этих мутаций missense, однако также встречаются nonsense, вставки и делеции (INDELS), либо мутации, вызывающие неправильный сплайсинг гена и ведущие к изменению активности фермента в разной степени [3, 16, 28, 228]. Авторы отмечают, что генетическая распространенность болезни Фабри значительно выше текущих оценок клинической распространенности. Такое несоответствие, вероятно, обусловлено тем, что не все мутации приводят к тяжелому заболеванию, а в модулировании тяжести болезни могут играть роль другие генетические и внешние факторы, о чем говорят разные фенотипы при одной мутации [3, 58, 201]. Кроме того, болезнь Фабри имеет много неспецифических симптомов, что затрудняет выявление и диагностику болезни [45, 150]. В любом случае, такая высокая распространенность делает болезнь Фабри самой распространенной лизосомной болезнью накопления.

Пациенты с болезнью Фабри испытывают разнообразные болезненные симптомы, включая интенсивную эпизодическую боль, гиперчувствительность к механическим раздражителям, желудочно-кишечные боли, непереносимость жары и холода, хрони-

ческую боль и другие нарушения чувствительности, значимо влияющие на повседневную жизнь [157, 209]. Однако, из-за высокой степени неоднородности пациентов с одной мутацией гена GLA, трудно предсказать, у каких пациентов проявятся болезненные симптомы [209]. Несколько научных групп разработали доклинические модели для изучения механизмов, лежащих в основе боли при болезни Фабри. Цель использования этих моделей заключается в исследовании новых мишеней и определении терапевтической эффективности новых препаратов для облегчения боли, прежде чем переходить к клиническим исследованиям этих препаратов.

Доклинические модели ряда разных заболеваний, сопровождающихся болью, помогли разработать и исследовать терапевтические препараты, в том числе способы обезболивания, контролируемого пациента, системы доставки лекарств, а также изучить антагонисты TRPV1 у людей [31, 223].

Однако, новых препаратов, позволяющих успешно облегчить боль у пациентов, немного [226]. Одна из причин заключается в значительных различиях генетики, физиологии и патологии у людей и животных [37, 69, 165]. Возможно, что этими различиями обусловлены разные результаты применения терапевтических средств в доклинических исследованиях на животных и для лечения людей [15]. Таким образом, важно понимать сильные стороны и ограничения моделей и то, насколько близко они отражают фенотипы пациентов. Успешные доклинические модели хорошо описаны и прошли проверку, чтобы определить, насколько точно они соответствуют кон-

кретным физиологическим особенностям человека, которые они должны моделировать. Хотя часто они не отражают заболевание во всей его сложности, молекулярные механизмы состояния остаются неизменными. И наконец, в успешных доклинических моделях фенотипы боли устойчивы и их можно воспроизвести в различных лабораториях в ходе тщательно контролируемых, слепых экспериментов.

Авторы указывают, что эта работа написана с целью обзора боли при болезни Фабри и возможностей воспроизведения аспектов боли, наблюдаемых у пациентов в доклинических моделях, чтобы помочь будущим исследованиям механизмов боли и разработке лечения. Здесь авторы обсуждают боль при болезни Фабри у человека и сложность чувствительных нарушений, возникающих у таких пациентов. Кроме того, обсуждается, каким образом разные особенности пациентов могут повлиять на их боль, сходные черты и различия боли в доклинических моделях и у пациентов, текущие ограничения и сильные стороны доклинических моделей.

МЕТОДЫ

Авторы провели поиск в базе PubMed всех статей, содержащих слова «Фабри» и «боль», «нерв» или «нейрон» (рис. 1), использовали заглавия статей и абстракты для поиска материалов и исключали работы, которые не были посвящены болезни Фабри, в том числе обзоры, комментарии, письма к редактору, редакторские статьи, руководства, абстракты и статьи не на английском языке. Кроме того, авторы исключили статьи без абстрактов или полного

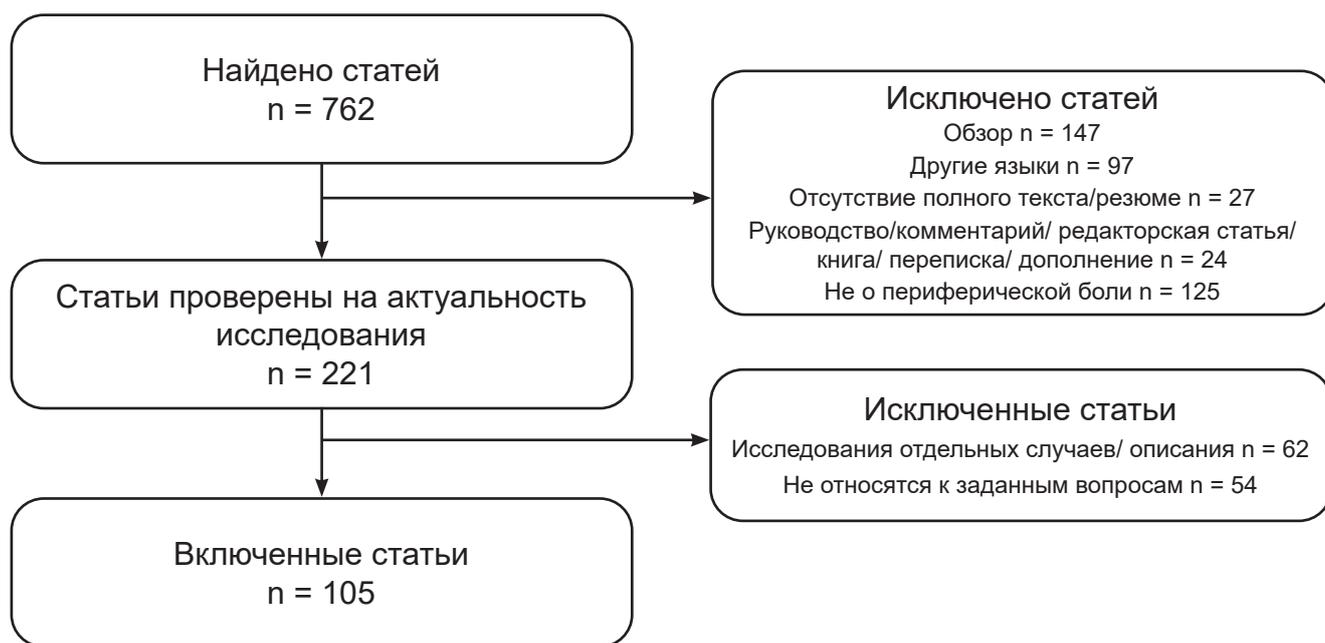


Рис. 1. Процесс поиска актуальных статей, включенных в этот обзор.

текста. Далее просматривали абстракты или полнотекстовую версию, в частности, на наличие ответов на следующие вопросы:

А) Каковы типы, качественные характеристики, длительность и интенсивность боли у пациентов с болезнью Фабри?

В) Как болезнь Фабри связана с полом, возрастом или этнической принадлежностью?

С) Какая патология ганглиев дорсальных корешков (ГДК), нервов или нейронов наблюдается у пациентов с болезнью Фабри?

Д) Какие связанные с болью фенотипы (например, депрессия, тревожность, набор веса, снижение физической активности) наблюдаются у пациентов?

Е) Какие доклинические модели использовались для изучения боли или патологии нервов / нейронов при болезни Фабри?

Ф) Какие типы боли или поведения, связанного с болью и депрессией, описаны в доклинических исследованиях?

Схема поиска показана на рис. 1.

Авторами извлекались данные, относящиеся к вышеуказанным вопросам, и затем, на их основе был написан обзор. Кроме того, рассматривались статьи, знакомые любому из авторов, но не включенные в базу PubMed, и включались в случае актуальности.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Болезнь Фабри

Патологические изменения при болезни Фабри

Дисфункция лизосом

Накопление гликозилированных продуктов в лизосомах клетки вызывает дисфункцию лизосом (рис. 2) [30, 107]. Дисфункция лизосом может оказывать значимое влияние, помимо простого отсутствия распада определенных материалов. Лизосомы содержат ряд гидролаз, протеаз и липаз и являются главным центром разделения компонентов и переработки в клетке [180, 227]. Это включает деградацию поврежденных или избыточных клеточных органелл, в том числе митохондрий, посредством аутофагии и митофагии, соответственно [180, 227]. Кроме того, лизосомы имеют решающее значение для обнаружения патогенного материала, проникающего в клетку через толл-подобные рецепторы, а также представления антигена на молекулах главного комплекса гистосовместимости [168]. Также лизосомы воспринимают питательные вещества, такие как факторы роста, аминокислоты и холестерин, и дают сигналы для регуляции выработки этих веществ [10, 113, 168]. И наконец, лизосомы ответственны за обработку внеклеточного материала, заключенного в эндосомы, и способствуют высвобождению веществ во внекле-

точную среду [10, 168]. Таким образом, дисфункция лизосом при болезни Фабри может повлиять на многие основные клеточные функции, что, как предполагают авторы, может отрицательно сказаться на здоровье нейронов и регенерации аксонов, приводя к отмиранию и потере мелких волокон. Однако, авторы отмечают, что точные патологические механизмы, лежащие в основе боли при болезни Фабри и их связь с увеличенными и нефункциональными лизосомами, пока не изучены.

Накопление Gb3 в нейронах и невропатия

Хорошо известно, что включения Gb3 присутствуют в нейронах ганглиев дорсальных корешков (ГДК) как у людей, так и у грызунов, использующихся в доклинических исследованиях, и ведут к набуханию клеток (рис. 2) [52, 148, 195]. В публикациях описано увеличение диаметра тел нейронов ГДК и общего объема ГДК [62, 63, 146]. Хотя при болезни Фабри отложения Gb3 присутствуют в головном мозге, их содержание в ГДК может быть более чем в 10 раз выше, чем в областях мозга, включая лобную кору, височную долю, теменную долю и гиппокамп [100, 195]. Такое высокое содержание Gb3 может привести к стрессу и гибели нейронов ГДК [80]. Таким образом, ГДК является эпицентром патологии при этом заболевании. Кроме тел нейронов ГДК, выраженные липидные включения присутствуют в аксонах периферических нервов, что коррелирует с морфологическими отклонениями аксонов, включая неравномерную форму, увеличенный размер и неоднородный миелин [114, 148, 178, 195]. От периферической невропатии страдает до четверти пациентов с болезнью Фабри; она характеризуется потерей мелких миелиновых и безмиелиновых волокон, тогда как более крупные волокна, в основном, не поражаются (рис. 2) [148, 157, 178, 195]. Резкая гибель мелких волокон наиболее выражена в дистальных частях длинных аксонов нижних конечностей. Кроме того, возможно снижение иннервации более проксимальных участков, например голени, однако, наиболее выраженная потеря наблюдается в области стоп [178, 183, 202, 211]. Интересно отметить, что исследования дают основания полагать, что потеря волокон в коже значительно выше, чем в периферическом нервном стволе [178]. Предыдущие исследования с участием пациентов с периферической невропатией показали хорошую корреляцию между плотностью нервных волокон в эпидермисе и наличием невропатической боли: меньшая плотность волокон коррелировала с более выраженной болью [188, 199]. Такая отрицательная корреляция между плотностью нервных волокон в эпидермисе и интенсивностью боли также наблюдается у пациентов с невропатией, индуци-

Пациент с болезнью Фабри

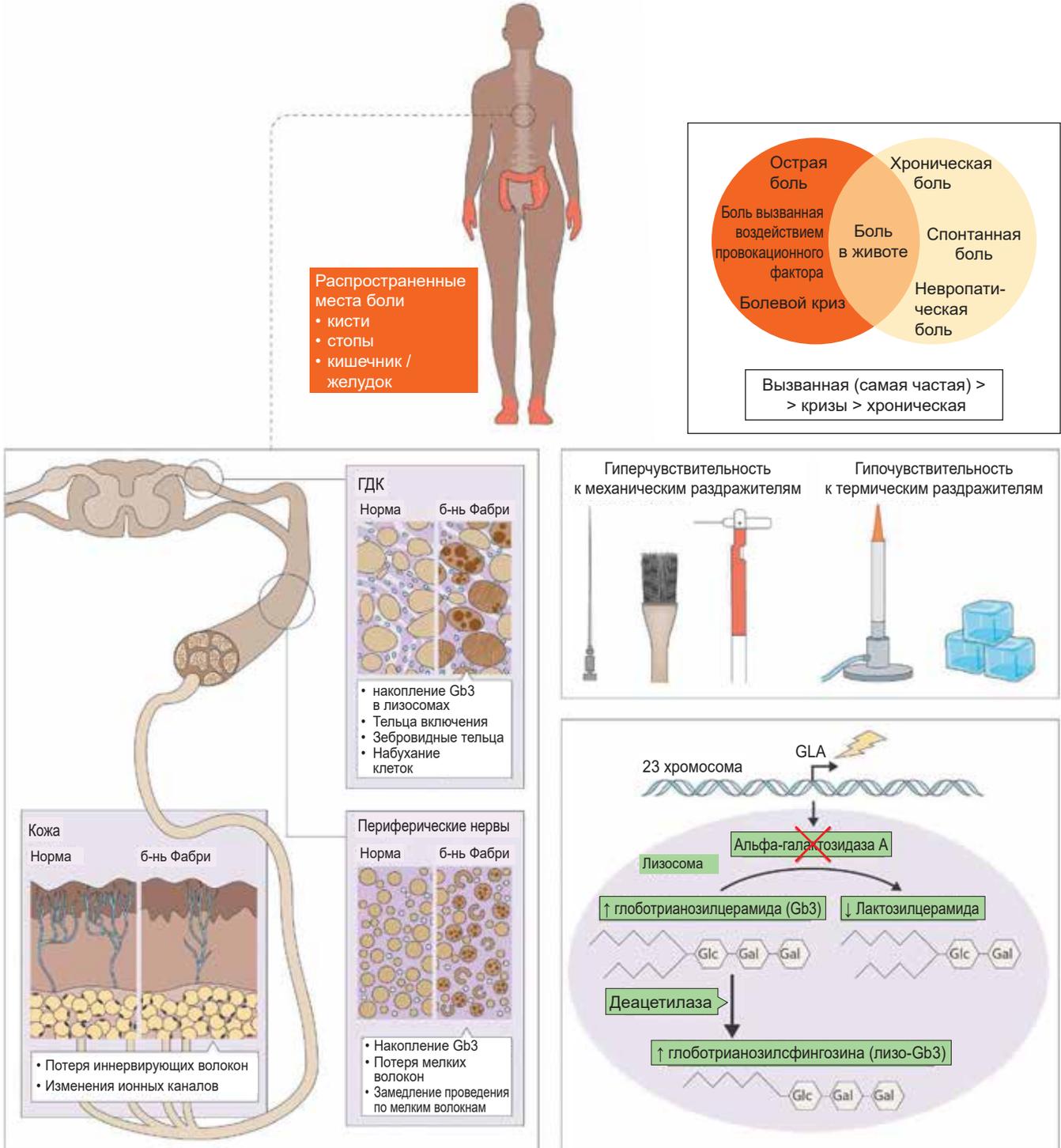


Рис. 2. Боль при болезни Фабри. Больные болезнью Фабри часто испытывают острую и хроническую боль в кистях, стопах и животе. Часто возникает вызванная боль, хотя она также может быть спонтанной. Болевые кризы представляют собой приступы интенсивной боли при болезни Фабри. Часто наблюдается пониженная чувствительность к термическим раздражителям и повышенная к механическим. Патологическая физиология начинается с дисфункции или отсутствия лизосомного фермента α -галактозидазы А, который необходим для расщепления гликофинголипида глоботриаозилцерамида (Gb3). Избыток Gb3 превращается в глоботриаозилсфингозин (лизо-Gb3). Из-за отсутствия фермента Gb3 и лизо-Gb3 накапливаются в периферической нервной системе, образуя тельца включения и приводя к набуханию нейронов, особенно тела (пунктирная линия показывает спинной мозг, ГДК и периферический нерв в измененном масштабе). Дополнительно, Gb3 и лизо-Gb3 накапливаются в крови и переносятся в ГДК и нервы. Со временем у многих пациентов происходит гибель волокон малого диаметра в коже и периферических нервах. Кроме того, в этих нервах нарушается функция ионных каналов, в том числе натриевых, калиевых и каналов, действующих по механизму транзиторного рецепторного потенциала.

рованной химиотерапией [22]. Однако, при болезни Фабри пока неясно, связана ли меньшая плотность нервных волокон в эпидермисе с усилением боли, в связи с маленькой выборкой пациентов в текущих исследованиях [18]. Хотя плотность нервных волокон эпидермиса не позволяет точно прогнозировать боль, это простой диагностический инструмент, который можно использовать для выявления невропатии на раннем этапе. Хотя это прямо не показано при болезни Фабри, вероятно, что отмирание нервных волокон в зависимости от длины, аналогичное наблюдаемому при других невропатиях, затрагивающих мелкие волокна (например, диабетической [197]), ответственно за разницу в плотности волокон между дистальными и проксимальными нервными окончаниями. Авторы отмечают, что всё ещё не установлено, ведет ли накопление Gb3 к метаболическим изменениям за счет дисфункции митохондрий, оказывает ли высокая концентрация Gb3 на протяжении длительного времени нейротоксическое действие и может ли Gb3 привести к активации в нейроне воспалительных состояний, в последующем вызывающих дегенерацию дистальных аксонов на молекулярном уровне. Неизвестно, когда в ходе этого заболевания начинается гибель волокон и когда ее тяжесть достигает пика, хотя гибель дистальных волокон описана у пациентов от 20 лет [178].

Пораженные типы волокон

Проведение по нервам может нарушиться при периферических невропатиях и коррелирует с чувствительными нарушениями. Исследования пациентов с болезнью Фабри показывают минимальное воздействие на проводимость по крупным миелиновым волокнам типа A β , однако наблюдаются нарушения функции мелких волокон [64, 181, 183, 213]. Доказательством этого служит тот факт, что максимальная скорость проведения по миелиновым чувствительным волокнам большого диаметра нормальная, тогда как минимальная скорость проведения по мелким безмиелиновым волокнам ниже, чем у здоровых людей [42, 122, 202]. Существуют разногласия в мнениях по поводу аномалий мелких A δ - или C-волокон, ответственных за передачу болевых ощущений от термических и механических раздражителей. Некоторые исследователи обнаружили нарушение C-волокон [141], в том числе повышенную скорость проведения в механо- и термочувствительных C-волоконках [146], тогда как другие наблюдали снижение порогов активации, повышенные гиперполяризующие токи и гипервозбудимость аксонов при воздействии раздражителей [56]. Исследование болевых вызванных потенциалов (БВП) — инструмент клинической диагностики, измеряющий реакцию

ноцицептивных волокон, в частности, A δ -волокон, посредством деполяризации поверхностных слоев кожи, где расположены эти волокна [99]. Авторы полагают, что реакция в форме БВП является показателем функции A δ -волокон. Таким образом, сниженная амплитуда потенциалов действия A δ -волокон, обнаруженная у пациентов с болезнью Фабри, дает основания предполагать нарушение функции этих волокон [183, 184, 211]. Хотя эти отклонения обнаружены в чувствительных волокнах, в симпатических волокнах кожи, опосредующих рефлексы потоотделения, нарушения незначительны или отсутствуют [42, 75, 108, 122, 141, 146, 183]. Хотя у большинства пациентов кожные симпатические реакции относительно нормальны, некоторые исследования показали сниженные или отсутствующие симпатические реакции у пациентов с болезнью Фабри [64, 93, 224]. Обнаружение нормальных симпатических реакций, несмотря на сниженное потоотделение у большинства пациентов, дает основания предполагать нарушение функции потовых желез при болезни Фабри. Накопление Gb3 в симпатических ганглиях [84, 97], симпатическая денервация сердца [88, 189, 190, 225] и сниженный тонус сосудов [73, 74, 191] — явления, наблюдаемые при болезни Фабри и дающие основания предполагать множественные нарушения симпатической нервной системы. Подводя итог, по-видимому, нарушается функция кожных чувствительных A δ - и C-нейронов, но не симпатических волокон, в дополнение к потере мелких чувствительных нейронов, содержащих A δ - и C-волокна. Авторы пришли к мнению, что причина неоднородности функции волокон у разных пациентов пока не установлена, однако возможно, существуют генетические факторы, предрасполагающие некоторых индивидов к развитию значительной дисфункции мелких волокон, тогда как другие пациенты устойчивы.

Ионные каналы

Ионные каналы регулируют активность чувствительных нейронов и нейронов в нервных сетях, участвующих в восприятии боли. В невропатических состояниях и хронической боли играет роль ряд ионных каналов [14, 204]. Ионные каналы, которые обычно связаны со спонтанной болью, включают потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы, а также каналы, действующие по механизму транзитного рецепторного потенциала (TRP), кислоточувствительные (ASIC), активируемые гиперполяризацией управляемые циклическими нуклеотидами (HCN) ионные каналы [203]. При диабетической периферической невропатии в появлении и поддержании боли участвует ряд ионных каналов чувствительных нейронов, в том числе Nav1.7,

Nav1.8, Cav3.2, TRPV1, и P2X3 [200]. Хотя нет единого мнения по поводу того, какие ионные каналы способствуют болезни Фабри у людей, известно о роли нескольких типов. Одна из мер функции нерва — замедление, зависящее от активности (33А), то есть замедление выработки потенциала действия в нервных волокнах в результате многократной электрической стимуляции. 33А связано с функцией натриевых каналов [32, 147, 179]. Одно исследование с участием пациентов с болезнью Фабри не выявило различий в 33А ноцицептивных С-волокон; это дает основания полагать, что функция и экспрессия натриевых каналов в С-волоконках при болезни Фабри в норме [146]. Нормальная функция натриевых каналов может указывать на то, что патогенез боли при болезни Фабри не такой, как при других невропатиях мелких волокон. Еще в одном исследовании вычисляли наклон кривой гиперполяризации нейронов пациента после подпороговой стимуляции электрическим током; это косвенная мера функции калиевых каналов. Это исследование показало повышенный внутренний выпрямляющий калиевый ток в нервах пациентов с болезнью Фабри и дает основания полагать, что нарушения калиевых каналов и повышенная деполяризация чувствительных нейронов коррелируют с тяжестью боли [56]. Таким образом, хотя существуют некоторые доказательства аномальной функции ионных каналов в чувствительных нейронах пациентов с болезнью Фабри, полученные с помощью методов записи *in vivo*, эти данные получены косвенно, поэтому необходимы дальнейшие эксперименты для изучения нарушений ионных каналов при болезни Фабри и их вклада в боль.

Боль при болезни Фабри

Пациенты с болезнью Фабри испытывают как вызванную или спровоцированную тем или иным фактором, так и спонтанную боль, которая может быть хронической или эпизодической по своей природе (рис. 2) [209]. Эти многочисленные фенотипы или синдромы проявляются как чувствительность к термическим / механическим раздражителям, приступы боли, боли после еды и постоянная хроническая боль [79, 126, 157, 209]. У разных пациентов боль может быть очень неоднородна; некоторые не испытывают боли, тогда как другие жалуются на инвалидизирующую боль, требующую освобождения от работы или школы, а также снижения физической активности [82, 102, 183, 209]. В среднем, пациенты оценивают боль на 2–3/10 по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [6, 82, 126, 185], а некоторые описывают эпизоды интенсивной боли [6]. Начало боли связано прежде всего с физической активностью, изменениями температуры воздуха и лихорадкой, хотя сообща-

ется, что боль также провоцируется стрессом и изменением погоды [157, 209]. И наоборот, у некоторых пациентов нет видимых провоцирующих факторов боли [157, 209]. Боль возникает преимущественно в кистях, стопах и голени; она локализуется в пальцах, ладонях и подошвах [202]. Однако, интенсивная боль может затрагивать ноги, руки, живот, спину, плечи, суставы, зубы и голову [77, 209]. Кроме того, у многих пациентов с болезнью Фабри возникает сильная желудочно-кишечная боль, как спонтанная хроническая боль между приемами пищи, так и эпизодическая боль после еды, сопровождающаяся диареей, вздутием живота и ранним чувством насыщения [79, 89, 126, 152]. Также возможны такие типы боли, как частые головные боли, приапизм и боли в груди [1, 9, 38, 124]. Боль впервые появляется в возрасте от 3 до 16 лет [209], хотя может развиваться в возрасте < 1 года или во взрослом возрасте [82, 209]. Таким образом, заключают авторы, периферическая боль при болезни Фабри имеет особенности как острой, так и хронической боли, может провоцироваться стимулами или возникать спонтанно.

Невропатическая и воспалительная боль

Чаще всего пациенты описывают боль с невропатическими характеристиками, включая чувство жжения, припекания, сдавливания, сжатия, ноющую, покалывающую, «электрическую», резкую боль и болезненность [128, 157, 209, 220]. Эти особенности, в сочетании со сниженной плотностью нервных волокон [56] и эффективностью препаратов против невропатической боли [209], с высокой вероятностью говорят о невропатической природе боли [42, 82, 140]. Острую боль можно облегчить различными противовоспалительными препаратами, и большинство препаратов, используемых для облегчения острой боли при болезни Фабри, относятся к противовоспалительным [56, 209]. Повышение количества воспалительных цитокинов в иммунной системе, включая TNF- α , ИЛ-1 β , TLR4 и ИЛ-6, дает основания полагать, что воспаление может способствовать боли при болезни Фабри [50, 212]. Следовательно, боль при болезни Фабри может иметь как невропатический, так и воспалительный компоненты.

Боль, вызванная провоцирующими факторами

Вызванная боль может провоцироваться раздражителями, не болезненными для здоровых индивидов. Данные о том, усиливается или снижается вызванная боль у пациентов с болезнью Фабри, противоречивы. Одно исследование показало, что от 31 до 45 % пациентов жаловались на боль, вызываемую прикосновениями щетки, давлением или холодом [183, 202, 209]. Вызванная боль — самая распро-

страненная форма, и 60 % таких пациентов жалуется на эпизоды боли с частотой от 1 раза в месяц до 4 раз в неделю [209]. В противоположность этому, другие исследователи показали снижение гипералгезии при местном нанесении крема с капсаицином и последующем механическом раздражении [142]. Временное суммирование представляет собой феномен интеграции сигнала, при котором подпороговые сигналы от пресинаптического нейрона интегрируются, вызывая передачу импульса в постсинаптических нейронах. Таким образом, боль, индуцируемая многократными раздражителями, воспринимается как усиливающаяся. Это исследование в небольшой выборке пациентов также показало значительное снижение временного суммирования боли [142]. Авторы пришли к мнению, что всё это в сочетании дает основания полагать, что у некоторых пациентов снижена чувствительность к механическим раздражителям, однако многие страдают от аллодинии и механической гиперчувствительности.

Болевые кризы

Болевые кризы отличаются от хронической или вызванной боли тем, что они спонтанны или провоцируются физической активностью, лихорадкой, утомлением или изменениями температуры воздуха, и часто приводят к потере работоспособности [62, 209]. Анатомически болевые кризы начинаются в конечностях и затем распространяются на большую площадь, в проксимальные части тела [209]. В исследованиях сообщается, что примерно 10–30 % пациентов страдает от болевых кризов, которые у мужчин встречаются чаще, чем у женщин [62, 183, 209]. Сообщается, что болевые кризы возникают с частотой от 4 раз в месяц до 1 раза в год, длятся от нескольких часов до нескольких недель, однако некоторые пациенты испытывают их несколько раз в неделю [202, 209]. В небольшой пропорции (< 10 %) пациентов частота и время возникновения болевых кризов непредсказуемы [144, 209]. Таким образом, хотя эти формы боли распространены меньше других, болевые кризы — основной фактор заболеваемости при болезни Фабри.

Хроническая боль

Пациенты с болезнью Фабри жалуются на хроническую боль (постоянная боль, длящаяся > 3 месяцев), главным образом, в кистях и стопах, однако некоторые страдают от болей в ногах, плечах, животе, спине, голове и суставах [209]. Большинство исследований дает основания полагать, что 12–40 % пациентов страдает от хронической боли [183, 209]. Независимо от этого, хроническая боль при болезни Фабри не так распространена, как боль, вызванная теми

или иными провоцирующими факторами или болевые кризы [38, 62, 183, 209]. В одном исследовании сообщается о вариабельности хронической боли во времени; у некоторых пациентов боль постоянная и терпимая, но становится тяжелой на несколько дней в неделю, либо постоянная, но ослабевающая на несколько дней каждую неделю [144]. Авторы делают вывод, что не ясно, развивается ли хроническая боль вскоре после возникновения боли, связанной с болезнью Фабри, или острая боль переходит в хроническую со временем.

Нарушения чувствительности при болезни Фабри

В дополнение к хронической и острой боли, пациенты с болезнью Фабри также могут страдать от нарушений чувствительности к термическим и механическим раздражителям, как болезненным, так и нет (рис. 2). У пациентов снижается переносимость жары из-за плохой терморегуляции и нарушений потоотделения [82, 126, 145, 202]. И тепло, и холод могут провоцировать приступы боли [126, 157], хотя тепло является более частым провоцирующим фактором; в одном исследовании сообщается, что 62 % пациентов в когорте из 40 человек указали жару в качестве фактора, провоцирующего боль [157]. Данные о чувствительности к жаре и холоду и болевом пороге противоречивы. В нескольких исследованиях у пациентов наблюдалась пониженная чувствительность к теплу. Средний здоровый человек может ощутить изменение температуры на 1 °C [192], однако, пациенты с болезнью Фабри ощущали тепло только при изменении на 2–5 °C [122, 146]. Тем не менее, одно исследование показало гиперчувствительность к теплу у пациентов с болезнью Фабри при прикосновении ручных металлических роликов, нагретых до 40 °C, что дает основания предполагать более низкий порог восприятия высокой температуры [202]. Сходным образом, для ощущения холода пациентам требовался более холодный раздражитель, чем здоровым людям из группы контроля [108, 122], хотя некоторые пациенты жаловались на гиперчувствительность к холоду [202]. В целом, термическая гипочувствительность сильнее выражена в стопах, чем в кистях [122, 146]. Интересно отметить, что некоторые пациенты жалуются на парадоксальное ощущение холода, описывая холодный раздражитель как теплый или горячий [123, 202, 210, 211]. Несмотря на конфликтующие данные, результаты количественных исследований чувствительности в целом показывают нарушение ощущений тепла и холода у пациентов [194]. Однако, воздействие жары или холода может спровоцировать у пациента сильную боль. Такое разное влияние температуры

на нормальное восприятие термических раздражителей и боль согласуется с наблюдением, что изменения порогов восприятия тепла и холода не всегда хорошо коррелируют с болезненными ощущениями пациента [222]. Не ясно, обусловлена ли боль, провоцируемая изменениями температуры внешней среды или лихорадкой, изменением термической чувствительности периферических нервов, либо имеет совершенно другой механизм. Различия чувствительности пациента к термическим раздражителям могут быть обусловлены половыми различиями и / или количеством пациентов, получающих заместительную ферментную терапию, так как последняя может улучшить функцию мелких волокон [12, 78].

В нескольких исследованиях сообщается о гиперчувствительности к механическим раздражителям, в том числе аллодинии [183, 202, 209–211]. «Взвинчивание» — феномен, когда многократное воздействие болезненным раздражителем начинает восприниматься более болезненным со временем. Механическая боль связана с усиленным «взвинчиванием», количественной чувствительной мерой центральной сенсibilизации, и, как сообщается, выражена значительно сильнее у пациентов с болезнью Фабри [123]. Однако, как и в случае с ощущением тепла и холода, некоторые пациенты описывают снижение чувствительности к механической боли, включая повышение порогов боли при прикосновении, давлении и вибрации [121, 122, 183, 202, 211]. Хотя повышенная чувствительность локализуется преимущественно в стопах и кистях, описана повышенная механическая чувствительность во всем теле [202]. Авторы полагают, что неоднородность реакций на термические и механические раздражители может быть обусловлена тяжестью и стадией болезни у пациента. Гиперчувствительность к теплу, холоду и прикосновению характерна для невропатии мелких волокон, так как ощущение холода может передаваться через полимодальные С-волокна и волокна Аδ с тонкой миелиновой оболочкой, а в случае болезненных горячих раздражителей, а также осторожного прикосновения, импульсы передаются через тепло- и механочувствительные С-волокна [23, 125, 146, 151]. Механизмы, лежащие в основе гиперчувствительности к механическим раздражителям при болезни Фабри, все еще предстоит изучить. Хотя гипочувствительность к термическим и механическим раздражителям обусловлена повреждением и гибелью волокон, гиперчувствительность к механическим и термическим раздражителям может быть обусловлена нарушением гликозилирования ионных каналов с воротным механизмом, зависимым от механических и термических раздражителей,

в оставшихся мелких волокнах. Например, возможно, что механочувствительные каналы Piezo 2 [35] или каналы TRPV1, воспринимающие тепло [25, 26], аномально гликозилированы. Однако эти гипотезы все еще предстоит проверить, заключают авторы.

Влияние боли на повседневное функционирование

Боль при болезни Фабри может напрямую влиять на функциональные способности пациентов и способность к обычным действиям, включая прием пищи, физическую активность и обучение. Боль при болезни Фабри часто начинается в детстве и может включать желудочно-кишечную боль, иногда связанную с едой [79, 126]. Такая боль может быть одним из факторов, ведущих к изменениям веса тела. Кроме того, на прием пищи также могут влиять другие симптомы, такие как раннее чувство насыщения, тошнота и рвота [126, 144]. Авторы одного исследования обнаружили, что у мальчиков с болезнью Фабри снижается средний процентиль веса за период детства, тогда как у девочек вес постоянно находится в пределах нормального: от 55 до 65 процентиля [82]. Боль и непереносимость жары при болезни Фабри сказывается на физической активности пациентов [21, 126, 202]. В нескольких исследованиях сообщается, что у многих пациентов с болезнью Фабри наблюдается нарушение подвижности и способности к физической активности от умеренной до тяжелой степени в связи с болью [6, 144, 202]. Кроме того, пациенты жалуются на частое утомление и плохое качество сна [21, 62, 102, 144, 164]. У пациентов с болезнью Фабри значительно чаще развивается депрессия (27–57%), по сравнению с популяцией в целом (7–27%) [6, 27, 48, 62, 102, 164, 205]. Частота депрессии также коррелирует с интенсивностью боли [164]. В двух исследованиях обнаружено, что 9–16% пациентов принимали препараты для лечения депрессии; эта пропорция выше, чем в целом среди населения США [27, 102, 120, 164]. По мере повышения интенсивности боли она прогрессивно влияет на настроение и общее удовольствие от жизни [144]. Кроме того, исследование показало, что примерно 32% пациентов с болезнью Фабри жалуется на тревожность [6], тогда как в среднем по популяции частота тревожности составляет 8% [205]. Кроме того, у некоторых пациентов с болезнью Фабри наблюдаются легкие когнитивные нарушения [56, 102], однако неизвестно, коррелирует ли это с болью. В целом, пациенты с болезнью Фабри сообщают, что боль прямо или косвенно нарушает их повседневное функционирование и значительно сказывается на качестве жизни.

Демографические характеристики и боль

Существует два типа болезни Фабри: классический (наиболее распространенный) и неклассический (или атипичный). Кроме того, обнаружено почти 1000 мутаций в гене GLA, приводящих к изменению активности α -Гал А в разной степени [34]. Некоторые мутации возникают в нескольких семьях и связаны с классической формой (р. R112C, р. R342Q, р. R220X, р. R227X и р. R342X [58]) или неклассической формой (р. A143T, р. F113L, IVS4 + 919G > A, р. N215S, р. 296I, р. G328R и р. R301Q [8, 33, 58, 172]). Минимальная активность фермента ведет к классической форме болезни [7, 172]. Классическая форма более тяжелая, с повреждением различных систем органов и болью, и начинается в более раннем возрасте [7, 57]. При неклассической форме наблюдается тенденция к поражению отдельных систем органов и менее тяжелым симптомам [18]. У пациентов с неклассическими мутациями наблюдаются как боль, так и чувствительные нарушения.

Возраст влияет на боль и, следовательно, качество жизни пациентов с болезнью Фабри. Большинство пациентов с болезнью Фабри испытывает боль пожизненно [158, 209], однако часто тяжесть боли снижается с возрастом [144]. Два исследования с участием детей до 18 лет и взрослых старше 18 показали, что боль в момент наибольшей выраженности сходна в обеих возрастных группах [6, 82]. Это может говорить о том, что боль при болезни Фабри часто пожизненная, однако у некоторых пациентов ее интенсивность снижается с возрастом.

Известно, что болезнь Фабри наследственная и сцеплена с X-хромосомой, таким образом, должна поражать преимущественно гомозиготных женщин и гемизиготных мужчин. Однако, гетерозиготные женщины также испытывают невропатические боли и боли в животе при болезни Фабри [54, 66, 202, 217, 221], несмотря на более высокую активность α -Гал А [215]. Интересно, что женщины описывают сходные типы боли, которые могут быть более интенсивными, чем у мужчин [6, 61, 102, 164]. Однако в среднем, по данным большинства исследований, женщины сообщают о менее сильной боли [102, 183, 209] и чувствительных нарушениях [19], чем мужчины. Среди женщин в целом ниже процент тех, кто испытывает пожизненную боль, и выше процент тех, кто не жалуется на какие-либо болезненные симптомы [183, 209]. И у мужчин, и у женщин наблюдается невропатия, а также нарушения чувствительности к температурным и механическим раздражителям [183, 202]. Однако, у женщин нарушения чувствительности к термическим раздражителям в среднем менее выражены [183]. Авторы полагают, что пол является важным фактором, влияющим на тяжесть

боли и связанное с ней качество жизни при болезни Фабри.

Болезнь Фабри встречается у людей любой этнической принадлежности, однако сравнительных исследований боли не проводилось. Опубликовано небольшое число исследований, где описывается боль в конкретных этнических группах, в том числе европеоиды [45, 82], латиноамериканцы [127, 164], голландцы [102, 215] и немцы [183, 209]. Наибольшая частота боли отмечена в популяции латиноамериканцев из Южной Америки (70 %) при этом среди европеоидов, датчан и немцев распространенность среди пациентов обычно составляла 50–65 % [126, 164]. Средняя интенсивность боли по сообщениям пациентов была сходной между этническими группами [6, 82, 102, 209]. Таким образом, если учитывать все типы боли в сочетании, большинство пациентов с болезнью Фабри испытывает боль независимо от своей этнической принадлежности. Однако, возможны этнические различия в боли, и это следует изучить дополнительно, поскольку выявление популяций с повышенным риском боли, связанной с болезнью Фабри, могло бы помочь лучше понять генетические и внешние факторы, способствующие этой боли, включают авторы.

Облегчение боли при болезни Фабри с помощью терапии

Болезнь Фабри имеет различные клинические проявления, включая, помимо прочего, боль, почечную недостаточность, аритмии, инфаркт миокарда и инсульт [18]. Такие разнообразные клинические проявления могут осложнить постановку диагноза для врача, и диагноз болезни Фабри иногда ставится через многие годы после возникновения симптомов [45, 150]. Таким образом, значительная часть пациентов начинает получать лечение поздно [45, 82]. Следовательно, до начала лечения Gb3 может накапливаться десятилетиями, вызывая долговременные повреждения чувствительных нейронов. Дополнительно оценку результатов многих исследований боли затрудняет неоднородность лечения, которое получают пациенты.

Для лечения пациентов с болезнью Фабри применяется много препаратов. Для облегчения невропатической боли используют различные препараты, включая трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина и противосудорожные препараты [77, 209]. Эти препараты включают карбамазепин, фенитоин, амитриптилин, габапентин, прегабалин, дулоксетин и венлафаксин [154, 159, 209].

Опиоидные и подобные им препараты, такие как морфин, трамадол и тиладат, также применяют

ся для лечения острой боли, хотя опиоиды назначаются не очень часто [154, 209]. Ацетаминофен, ибупрофен, метамизол, ацетилсалициловая кислота и напроксен чаще применяются при острой боли [209]. Для лечения острых болевых кризов также применялось внутривенное введение блокатора натриевых каналов лидокаина [154]. Публикации указывают, что примерно четверть пациентов принимает препараты для облегчения боли [209], однако в двух исследованиях сообщается, что большая пропорция пациентов также использует нефармакологические средства, такие как избегание провоцирующих факторов, теплые компрессы, покой в тихом затемненном помещении, отдых и диета [51, 83, 112, 209]. Не ясно, пытались ли пациенты, в настоящее время не применяющие лекарств, принимать их ранее с минимальным успехом, либо никогда не применяли их. В целом, несколько фармакологических и нефармакологических методов лечения позволяют уменьшить боль, однако не все пациенты испытывают облегчение боли, несмотря на много испробованных видов лечения; таким образом, необходимы дальнейшие исследования стратегий облегчения боли при болезни Фабри.

Ферментная заместительная терапия (ФЗТ) считается стандартным способом лечения пациентов с болезнью Фабри, имеющих почечные и сердечно-сосудистые симптомы, с начала 2000 гг.; в США 30–40 % пациентов получает ФЗТ (рис. 3) [6, 209]. ФЗТ уменьшает количество Gb3 в циркулирующей крови, а критерием начала ФЗТ является тяжелая невропатическая боль [17]. Авторы отмечают, что несмотря на благоприятное влияние ФЗТ на продолжительность жизни и течение почечного заболевания, ее эффективность для облегчения боли неизвестна. Некоторые исследования выявили небольшое облегчение боли после лечения [12, 20, 39, 67, 78, 156, 169, 171], тогда как другие не показали значительных изменений [4, 47, 86, 87, 155, 210, 215]. В одном исследовании ФЗТ привела к снижению частоты аномальных болевых ощущений при воздействии вибрацией, холодом и теплом у мужчин, что, возможно, указывает на прекращение сенсбилизации чувствительной системы, однако в этом исследовании не было контрольной группы плацебо [72]. В начальном исследовании безопасности боль уменьшалась как после ФЗТ, так и после плацебо, что говорит о значительном плацебо-эффекте [46]. Улучшение оценок боли по чис-

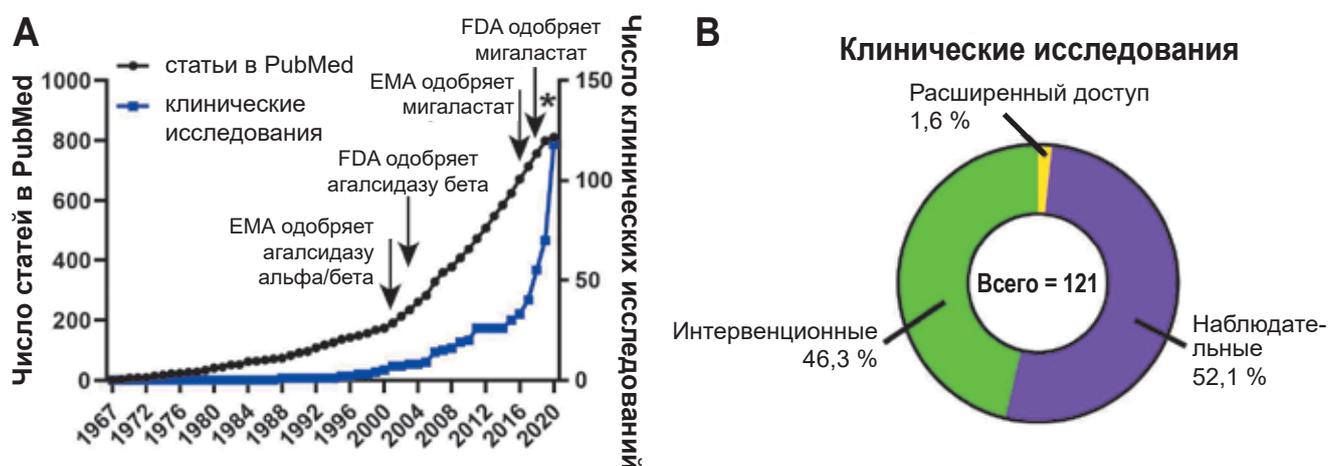


Рис. 3. Усилия исследователей: публикации и клинические исследования, посвященные болезни Фабри. (А) Общее число всех статей в PubMed (помечено черным), соответствующих поисковым терминам «Фабри» и «боль», «нерв» или «нейрон» (не относящихся к поиску на рис. 1) и клинические исследования, перечисленные на сайте *clinicaltrials.gov*, соответствующие запросам «состояние или болезнь» «Болезнь Фабри». Данные из PubMed собрали 29 мая 2020 г., а данные с сайта *clinicaltrials.gov* — 22 июня 2020 г. *Указывает, что данные, собранные за 2020 г, относятся к неполному году. В настоящее время существует три основных препарата, агалсидаза альфа (Репалгал™), агалсидаза бета (Фабразим®) и мигаластат (Галафолд®), одобренные Европейским Агентством по лекарственным средствам (EMA), Управлением по контролю продуктов питания и лекарств США (FDA) для лечения недостаточности фермента при болезни Фабри. (В) Клинические исследования стратифицировали на основании классификации на сайте *clinicaltrials.gov*. Интервенционными называются исследования, в которых пациенты получали один или более методов лечения, наблюдательными — исследования, в которых оценивали биомедицинские или связанные со здоровьем результаты, однако пациенты не получали конкретного лечения. Расширенный доступ указывает, что в клиническом исследовании позволялось участие пациентов с серьезными осложнениями заболевания, даже если ранее их не выбрали (благотворительно-испытательное использование).

ловой шкале составило менее 1 пункта в нескольких исследованиях, и примерно 10 % пациентов сообщили об усилении боли при лечении; эта частота сходна с данными других исследований [46, 174, 209]. Публикации указывают, что желудочно-кишечные симптомы, плотность нервных волокон в эпидермисе и качество жизни не всегда улучшаются при ФЗТ [144, 162, 173]. По оценкам, ФЗТ отдалает повреждение конечных органов на 1,5 года, однако стоит достаточно дорого на протяжении жизни пациента [162]. Кроме того, у многих пациентов вырабатываются антитела к препарату [114]. Хотя ФЗТ не вполне эффективна для облегчения невропатической боли у всех пациентов с болезнью Фабри, в субпопуляциях пациентов, например, у мужчин с классической формой болезни, возможно облегчение боли и улучшение качества жизни в результате ФЗТ [72]. Кроме того, возможно некоторое кратковременное облегчение боли при инфузии препаратов для ФЗТ, но эффект не всегда сохраняется [157]. ФЗТ позволяет снизить повреждение почек, сердечно-сосудистой системы и повысить продолжительность жизни.

Галафолд (мигаластат) недавно был одобрен FDA для лечения болезни Фабри [206]. Этот препарат представляет собой низкомолекулярный шаперон, способный стабилизировать α -Гал А у пациентов с остаточной активностью фермента [60]. Показано, что галафолд облегчает желудочно-кишечные симптомы у пациентов, в том числе боли в животе [59, 170]. Облегчение желудочно-кишечных симптомов может быть более выраженным, так как препарат принимается внутрь [206]. Лечение галафолдом не привело к значительному улучшению или ухудшению тяжести боли и показателей качества жизни пациентов на протяжении 2 лет [59]. Авторы отмечают, возможно, что галафолд представляется многообещающим для лечения желудочно-кишечных симптомов, однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, может ли он улучшить или стабилизировать показатели других пациентов, такие как болевые кризы или хроническая боль.

3.2. Доклинические модели, которые использовались для изучения боли при болезни Фабри

Несколько доклинических моделей применяются для изучения боли и испытаний терапевтических препаратов. Естественных аналогов болезни Фабри у животных нет, в отличие от других болезней накопления, таких как мукополисахаридоз и болезнь Помпе [95, 186]. Однако, исследователи использовали генетические манипуляции, манипуляции с РНК и введение субстрата для имитации болезни Фабри. Таким образом, изучалось несколько моделей

Фабри, в том числе с использованием мышей, крыс и даже клеточных культур *in vitro* для исследования лежащих в основе механизмов, вызывающих боль при болезни Фабри. Наиболее популярными являются мыши, в связи с их низкой стоимостью, доступностью молекулярных реактивов и возможностью генетических манипуляций. Однако, исследования показали, что моделирование болезни Фабри на мышах не дает симптомов такой же тяжести, как у людей с болезнью Фабри. Кроме того, в человеческих ГДК популяция нейронов CGRP и P2X3R отличается от таковой у мышей [182]. Для моделирования болезни Фабри выведены мыши (самцы и самки) без GLA, тогда как у крыс, использующихся для моделирования болезни Фабри [136], можно получить гетерозиготных самок с генотипами, возможными у людей. В связи с ограниченными возможностями воспроизведения фенотипа болезни Фабри у мышей мы и другие научные группы использовали крыс [136] или клеточные культуры *in vitro* для изучения механизмов ноцицепции и боли. Сильные стороны и ограничения этих моделей описаны ниже.

Моделирование болезни Фабри на мышах

Для изучения боли при болезни Фабри используются две мышинные модели. Одна из простейших моделей — мыши C57Bl/6, которым вводят Gb3 путем инъекции в лапы, чтобы индуцировать фенотип, сходный с болезнью Фабри [29]. На настоящий момент эта модель упоминается в публикации всего один раз в контексте изучения возможной значимости для боли. Эта модель воспроизводит механическую гиперчувствительность, описанную у некоторых пациентов с болезнью Фабри, и дает основания полагать, что чрезмерное количество Gb3 и лизо-Gb3 в периферических тканях может влиять на функцию нейронов и сенсibilизировать их [29]. Хотя эта модель показала некоторые сходства с болезнью Фабри, она имеет серьезные ограничения в связи с тем, что Gb3 / лизо-Gb3 вводится однократно, тогда как при болезни Фабри происходит длительное хроническое воздействие гликолипидов на нейроны и накопление гликолипидных продуктов в нейронах, что в сочетании ведет к изменениям в генной экспрессии, снижению метаболического здоровья и клеточной адаптации.

Чтобы воспроизвести длительное присутствие Gb3 / лизо-Gb3 и их воздействие на клетки пациентов при болезни, Ohshima *et al.* разработали мышиную модель болезни Фабри. Они использовали GLA-нокаутных мышей без белка α -Гал А, полученных путем делеции последовательности размером 1 kb в интроне III и экзоне III, расположенных в области q22.1 X-хромосомы [149]. У таких животных наблюдалось

накопление Gb3 / лизо-Gb3 в плазме и различных тканях, а в клетках почек, печени и ГДК появились липидные тельца включения; однако накопление Gb3 / лизо-Gb3 ниже, чем описано у людей [149]. Хотя это клинически значимая патология на молекулярном уровне, в такой модели отсутствуют ключевые симптомы, наблюдающиеся у пациентов, такие, как патология почек. Кроме того, в разных исследованиях с помощью этой модели получены противоречивые данные о боли и чувствительных нарушениях, что затрудняет использование этой модели для изучения боли, связанной с болезнью Фабри [134, 146, 207]. Так как эти мыши были получены путем манипуляций с эмбриональными стволовыми клетками J1 от мышей 129 / SvJ и последующего скрещивания с мышами C57BL/6 [149], генетические характеристики потомства варибельны, поэтому получить соответствующую линию здоровых контрольных мышей невозможно.

Моделирование болезни Фабри на крысах

Показано, что грызуны, используемые для моделирования болезни Фабри, устойчивы к заболеванию почек, однако некоторые линии крыс могут быть более восприимчивы к почечной дисфункции. Miller *et al.* использовали нокаутных крыс окраски агути без α -Гал А для изучения болезни Фабри. Эта модель была создана путем делеции области 47bp гена GLA в экзоне 2, индуцированной CRISPR, что привело к появлению преждевременного стоп-кодона и невозможности образования функционального белка [136]. У нокаутных крыс наблюдается повышенное накопление Gb3 и лизо-Gb3, а также клинические проявления болезни Фабри, включая дефекты глаз, дисфункцию почек и сердца, помутнение хрусталика и гиперчувствительность к механическим раздражителям [136–138].

Моделирование болезни Фабри *in vitro*

Модели *in vitro* стали популярны для изучения механизмов клеточных функций в связи с возможностью контролировать и воздействовать на внеклеточную среду, изучать конкретные типы клеток и исследовать клетки, полученные от человека. Авторы отмечают, что неизвестно, как молекулярные изменения в изолированных клетках соотносятся с их функцией *in vivo* или поведенческими реакциями. Хотя эти модели позволяют получить информацию о клеточных функциях, имеются значительные сомнения по поводу того, отражают ли эти модели функцию *in vivo*; следовательно, модели *in vitro* необходимо подтвердить данными *in vivo*. Разработаны модели болезни Фабри на основе почечных клеток эмбриона человека (НЕК293) и клеток человеческой

нейробластомы, дифференцированных в нейроны, подобные холинергическим [80, 98]. В обоих типах клеток экспрессия РНК α -Гал А «выключена» при помощи коротких шпилечных РНК. В обоих исследованиях наблюдали скопление Gb3 [80, 98]. В клетках НЕК с недостаточностью α -Гал А изменяется функция натриевых каналов, а в клетках нейробластомы обнаруживаются различия в пролиферации и высвобождении нейромедиатора ацетилхолина [80]. Эти клетки относительно просты в культивировании и обращении, однако клетки НЕК и нейробластомы фенотипически отличаются от нативных чувствительных нейронов и, следовательно, возможности моделирования механизмов сенсibilизации в сенсорных нейронах могут быть ограничены.

3.3. Проявления боли в доклинических моделях болезни Фабри

Патологические изменения при болезни Фабри

Отражая сходство с людьми, у мышей и крыс, служащих для моделирования болезни Фабри, присутствуют выраженные липидные включения в нейронах ГДК с соответствующим увеличением диаметра ноцицептивных клеток [136, 146]. У мышей в возрасте 3 месяцев присутствуют липидные включения примерно в 30 % нейронов, и к 17 месяцам это число повышается примерно до 65 % [11]. Включения также обнаружены в ганглиях тройничного нерва, спинном мозге и головном мозге мышей; кроме того, отмечено повышение содержания каспазы 3, маркера стресса и гибели клеток, в нейронах ГДК [80]. В ГДК мышей, служащих моделью болезни Фабри, наблюдается повышенное количество РНК, связанной с лизосомами и процессом метаболизма церамида [104]. Также наблюдается усиление ретроградного транспорта, ионных каналов и сигнальных путей GPCR, что может способствовать сенсibilизации чувствительных нейронов [104]. Однако, большинство изменений РНК незначительные, повышение от 1,2 до 2 раз, поэтому сложно выявить конкретные мишени РНК для дальнейшего анализа. Недавнее исследование ГДК человека дает основания полагать, что состав РНК у людей и мышей различается, поэтому прямое сравнение этих видов сложно [37, 166, 218]. Гибель нервных волокон у мышей может возникнуть уже в возрасте 10 недель и снижается с возрастом [129]. Сходно с людьми, у мышей потеря волокон в нервных пучках выражена слабее, чем в коже [80]. Однако, в отличие от людей, скорость проведения по волокнам А δ у мышей, по-видимому, в норме [146].

Функция ионных каналов в нейронах животных, служащих моделью болезни Фабри, изменена. В ГДК мышей, служащих моделью болезни Фабри, и клетках НЕК, экспрессирующих Nav1.7 [80, 146],

обнаружено снижение тока через натриевые каналы, и не ясно, может ли регуляция РНК способствовать этим изменениям [80, 104, 109, 146]. Тогда как сниженная проводимость через Nav1.7 может способствовать гипочувствительности нейронов к раздражителям, не ясно, играют ли натриевые каналы роль в возникновении боли у людей с болезнью Фабри. В нейронах мышей, служащих моделью болезни Фабри, и контрольных нейронах плотность калиевых токов была сходной, однако напряжение активации было выше [146]. Экспрессия субъединиц калиевых каналов не позволяет сделать заключение [104]. Более выраженная активация потенциал-зависимых калиевых каналов может указывать на более длительный потенциал действия, однако это пока не показано. У мышей, служащих моделью болезни Фабри, обнаружена повышенная плотность тока через потенциал-зависимые кальциевые каналы, однако напряжение активации было сходно с таковым у контрольных мышей [29, 146]. В нейронах мышей C57BL/6, получавших лизо-Gb3, наблюдается значительное усиление притока кальция в клетки и большая реакция нейронов, чем в клетках, обработанных носителем [29]. Это доказывает, что лизо-Gb3 может быть способным модулировать ток кальция в клетку, хотя в настоящее время неизвестно, какие каналы в этом участвуют. Однако не показано, действует ли лизо-Gb3 на проницаемые для кальция каналы непосредственно, заставляя их открываться, или просто сенсibiliзирует кальциевые каналы. Дальнейшие эксперименты по выяснению того, на какие кальциевые каналы действует лизо-Gb3, могли бы стать важным шагом в понимании влияния лизо-Gb3 на кальциевые каналы. Также вполне возможно, что длительное воздействие Gb3 / лизо-Gb3 внутри и вне клетки может привести к изменениям ионных каналов, влияющим на их функцию. Относительный вклад внеклеточного и внутриклеточного накопления Gb3 / лизо-Gb3 в сочетании с дисфункцией лизосом неизвестен. Авторы отмечают, что необходимы дополнительные исследования механизмов сенсibiliзации этих каналов, чтобы понять молекулярные основы дисфункции нейронов при болезни Фабри.

Каналы, действующие по механизму транзиторного рецепторного потенциала (TRP), опосредуют ощущение тепла и холода, а TRPA1 также могут способствовать механическим ощущениям [43, 115]. Нейроны мышей, использующихся для моделирования болезни Фабри, реагируют на изменения температуры в меньшей степени, чем контрольные, что согласуется со сниженным восприятием теплых раздражителей пациентами [146, 160]. Хотя каналы TRP, опосредующие восприятие безболезненных

тепловых раздражителей, не исследовались при болезни Фабри, TRPV1, опосредующие болезненные тепловые ощущения, показывают сходные уровни экспрессии и функцию у мышей и крыс, служащих моделью болезни Фабри [80, 136]; хотя некоторые группы описывают повышение количества TRPV1 и Cdk5, модулятора TRPV1 [104, 109, 111]. TRPM8 опосредует ощущение холода, и его экспрессия у мышей с болезнью Фабри снижена, что может отражать потерю ощущения холода у людей [109, 110]. Показано, что пропорция TRPA1-чувствительных нейронов возрастает у крыс, использующихся в качестве модели болезни Фабри, что может указывать на сенсibiliзацию этого канала у таких животных [136]. Кроме того, введение крысам ингибитора TRPA1 снижало реакции на прикосновение и укол булавкой у животных-моделей болезни Фабри, указывая на функциональную роль TRPA1 в болевой реакции на механические раздражители при болезни Фабри [136]. И наконец, кислоточувствительные ионные каналы (ASIC) воспринимают изменения pH и связаны с несколькими болезненными состояниями, включая невропатическую и хроническую боль [187]. Обработка клеток HEK, а также гиппокампа и нейронов коры мышей Gb3 / лизо-Gb3 приводила к значительной активации ASIC1a [24]. Все эти данные в сочетании указывают, что экспрессия ионных каналов в чувствительных нейронах и сенсibiliзация могут способствовать аномальному восприятию механических и термических раздражителей пациентами. Авторы пришли к выводу, что доклинические модели позволяют получить информацию о возможных патологических механизмах болезни Фабри у людей, однако необходимо провести окончательные подтверждающие исследования с участием людей или на тканях, полученных от людей (табл. 1).

Нарушения болевой чувствительности у животных, использующихся для моделирования болезни Фабри

Значительная неоднородность боли и лечения в популяции пациентов с болезнью Фабри сильно осложняет понимание причин, лежащих в основе боли при болезни Фабри, и способов ее адекватного моделирования в доклинических моделях. Хотя боль, вызванная термическими и механическими раздражителями, оценивалась у мышей и крыс, служащих моделью болезни Фабри, неизвестно, бывают ли у таких животных боли в животе, болевые кризы или хронические боли (табл. 1). Хотя при моделировании на животных выявлена чувствительность к механическим раздражителям, недостаточно данных в пользу того, что термические раздражители вызывают реакции, сходные с наблюдаемыми у людей.

Таблица 1. Краткие сведения о боли у людей с болезнью Фабри, грызунов и в моделях *in vitro*.

	Человек	Мыши	Крысы	Клетки <i>in vitro</i>
Отложения Gb3	Да	Да	Да	Да
Набухание нейронов	Да	Да	Да	???
Нарушения ионных каналов	Да	Да	Да	Да
Нарушение проведения по мелким волокнам	Да	C-волокна	???	???
Болевые кризы	Да	???	???	Н/П
Хроническая боль	Да	???	???	Н/П
Боли в животе	Да	???	???	Н/П
Непереносимость жары/ холода	Да	???	???	Н/П
Сниженная чувствительность к жаре/холоду	Да	Неясно	Нет	???
Гиперчувствительность к механическим раздражителям	Да	Неясно	Да	???
Фенотип боли-депрессии	Да	No	???	Н/П

??? — неизвестно, Н/П — неприменимо

Данные о реакции мышей-моделей болезни Фабри на тепловые раздражители противоречивы. Два исследования показали, что у мышей-моделей болезни Фабри повышена чувствительность к излучаемому теплу [160, 207], однако в других исследованиях наблюдалась сниженная чувствительность к теплу у таких мышей [146, 160]. Кроме того, сходное противоречие наблюдалось у мышей, служивших моделью болезни Фабри, когда некоторые исследователи обнаружили небольшое снижение чувствительности животных к болезненным холодным раздражителям, тогда как другие сообщали о повышенной чувствительности [109, 207]. Разные реакции на тепло и холод указывают на непостоянство фенотипа у мышей. В свете этих данных необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, обусловлены ли эти несоответствия термической чувствительности у мышей неоднородностью популяции исследованных животных или различиями в экспериментальных техниках между лабораториями.

Гиперчувствительность к механическим раздражителям показана в нескольких экспериментах по моделированию болезни Фабри у животных. Инъекция Gb3 или лизо-Gb3 в лапы мышей C57Bl/6 дикого типа значительно (на 50 %) снижала болевой порог, который оценивали по отдергиванию лапы, указывая, что однократное острое периферическое воздействие гликолипидов / гликофинголипидов на чувствительные окончания может повысить чувствительность к механическим раздражителям [29]. Таким образом, в дополнение к внутриклеточным изменениям, способным привести к гиперчувстви-

тельности нейронов, эти данные дают основания полагать, что циркулирующие Gb3 и лизо-Gb3 также могут привести к сенсibilизации нейронов *извне*. Однако, относительный вклад внеклеточных и внутриклеточных гликофинголипидов в сенсibilизацию нейронов все еще предстоит определить. Сходным образом у мышей и крыс, служащих моделью болезни Фабри, показаны более низкие болевые пороги и меньшая латентность реакции на механические раздражители при оценке по реакции отдергивания лапы, чем у контрольных животных дикого типа, что дает основания предполагать развитие хронической чувствительности к механическим раздражителям с течением заболевания [109, 136, 207]. В противоположность этому, у некоторых мышей, служащих моделью болезни Фабри, показана гипочувствительность к стимуляции нитями фон Фрея [146]. Из-за непостоянства наблюдений при моделировании болезни Фабри на мышцах в сочетании с малой величиной эффекта, и с тем, что стимуляция нитями фон Фрея вряд ли болезненна, сложно сделать заключение о чувствительности мышей, использующихся для моделирования болезни Фабри, к механическим раздражителям. Таким образом, может потребоваться изучение реакций этих мышей на известные болезненные механические раздражители, такие как укол лапы булавкой. У крыс, служащих для моделирования болезни Фабри, наблюдаются усиленные ноцицептивные реакции при уколе булавкой [136]. Эти данные дают основания полагать, что грызуны могут быть хорошей моделью для изучения механической гиперчувствительности

к болезненным механическим раздражителям, особенно при моделировании болезни Фабри на крысах, однако не установлено, есть ли у таких грызунов аллодиния, как у людей.

Облегчение боли при помощи терапии у животных, служащих моделью болезни Фабри, и в моделях *in vitro*

Очевидно показано, что ФЗТ уменьшает количество Gb3 и лизо-Gb3 у мышей, в клетках НЕК и человеческих фибробластах [13, 80, 91]. У мышей это происходит во многих тканях, включая печень, селезенку, кожу, почки и ГДК [91]. Однако, несмотря на использование мышей в качестве модели болезни Фабри для подтверждения наличия фермента и наблюдения за эффективностью удаления Gb3, исследователи не уделяли большого внимания изучению его влияния на боль или чувствительные нарушения. Хотя модели *in vitro* могут дать сведения об эффективности удаления Gb3 и потенциальных эффектах ионных каналов [80, 98], эти клеточные модели не позволяют прогнозировать фактическое влияние на боль или поведение, характерное для боли. Таким образом, необходимы дополнительные доклинические исследования на животных по оценке эффектов ФЗТ и других способов лечения *in vivo*, чтобы понять, почему ФЗТ у людей не так эффективна для облегчения боли, как ожидалось.

4. ОБСУЖДЕНИЕ

Боль является основным фактором в жизни многих пациентов с болезнью Фабри, значимо влияющим на их повседневную деятельность и снижающим качество жизни [144, 209]. Наиболее распространенной у пациентов является боль, вызванная различными провоцирующими факторами, а наиболее инвалидизирующим типом острой боли являются болевые кризы [209]. Накопление Gb3 в лизосомах клеток, в том числе нейронах ГДК, приводит к появлению телец включения, увеличению клеток и изменениям клеточной функции, и сопровождается возникновением боли [29, 62, 195]. Со временем такое накопление гликофинголипидов ведет к избирательному разрушению мелких чувствительных волокон в зависимости от длины; это наблюдается в конечностях и начинается с дистальных тканей [183, 202]. Такое разрушение волокон ведет к потере чувствительности, в том числе к теплу, холоду и иногда прикосновению [122, 202, 211]. Однако, пациенты сообщают, что тепло, холод и механическое прикосновение могут провоцировать боль [157]. Кроме того, пациенты жалуются на спонтанную боль, а в меньшей пропорции пациентов хроническая боль присутствует пожизненно

[209]. Авторы указывают, что не ясно, какие клеточные адаптации к хроническому накоплению гликозилированных продуктов в ГДК приводят к гиперчувствительности к механическим и термическим раздражителям, однако, вероятно, что накопление Gb3 внутри клеток и во внеклеточной среде индуцирует изменения функции ионных каналов в чувствительных нейронах [56, 146]. Авторы предполагают, что чрезмерное количество гликофинголипидов может привести к аномальному гликозилированию ионных каналов в комплексе Гольджи, и такие изменения гликозилирования могут повысить активность ионных каналов, приведя к усилению боли. Но гипотезу еще предстоит проверить.

К гибели мелких волокон также ведут несколько других заболеваний, сопровождающихся хронической болью, включая диабет, каналопатии, аутоиммунные нарушения, воздействие химиотерапевтических препаратов и вирусные инфекции [49, 65, 76, 116, 198]. Развитие невропатии приводит к невропатической боли, которую пациенты описывают, как ощущение жжения, покалывания или электрических разрядов [49, 193]. При диабетической невропатии часто поражаются кисти и стопы / голени [41]. Пациенты с невропатией мелких волокон испытывают эпизодическую и спонтанную боль, а также гиперчувствительность к механическим раздражителям и аллодинию [49, 76]. Интересно, что другие невропатии мелких волокон могут привести к аутоиммунной дисфункции, вызывающей чувствительность к температуре и желудочно-кишечные симптомы, сходные с наблюдаемыми при болезни Фабри [116, 198]. Хотя непосредственная причина невропатической боли при нескольких невропатиях мелких волокон все еще исследуется, возможна роль изменений натриевых каналов. Мутации субъединиц потенциал-зависимых натриевых каналов связаны с повышенной возбудимостью [2] нейронов, а при невропатии, вызванной химиотерапией, наблюдается активация натриевых каналов [117]. Однако, доказательства роли натриевых каналов при болезни Фабри ограничены. При диабете имеются доказательства изменений как внутри-, так и внеклеточной сигнализации, а также функции лизосом [41]. Посредники воспаления, присутствующие в организме больных диабетом, включая TNF- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, могут сенсibilизировать нейроны и вести к их повреждению [94]. В нейронах больных диабетом также обнаружены дефекты лизосом, мешающие нормальной аутофагии и приводящие к клеточному стрессу, нейротоксичности и апоптозу [216]. Сходным образом, в дополнение к дисфункции лизосом [30, 107], в иммунных клетках, таких как мононуклеарные клетки периферической

крови, изменяются пути сигнализации; обнаружено, что у пациентов с болезнью Фабри, жалующихся на боль, активируются воспалительные молекулы, включая TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, и TLR4 [167, 212]. Прочие болевые синдромы, включая комплексный региональный болевой синдром, фибромиалгию и хронический синдром тазовой боли, также сопровождаются повышением концентрации воспалительных цитокинов [85, 208, 214]. Авторы обращают внимание, что эти сходства воспалительных и лизосомных путей следует исследовать далее при болезни Фабри, чтобы установить, провоцируют ли они невропатию и боль. Несмотря на сходные черты, заболевания, подобные диабету, обычно не вызывают болевых кризов, наблюдаемых при болезни Фабри. Серповидноклеточная анемия проявляется явлениями окклюзии сосудов, вызывающими тяжелые болевые кризы [36]. Сходно с болезнью Фабри, при серповидноклеточной анемии также наблюдается хроническая боль, острые приступы боли и невропатическая боль [36, 209]. Однако, при болевых кризах вследствие серповидноклеточной анемии боль часто локализована в спине или суставах, и пациенты описывают ее, как пульсирующую и резкую [36], тогда как при болезни Фабри она возникает в конечностях и распространяется на другие части тела, и обычно описывается как жгучая [209]. Вероятно, что эти расхождения в симптомах болезни обусловлены различиями механизмов развития боли при разных заболеваниях.

Лизосомные болезни накопления, включая болезнь Гоше, болезнь Помпе, болезнь Ниманна-Пика и болезнь Фабри, характеризуются дисфункцией разных лизосомных белков [153]. Хотя эти болезни берут начало в одной и той же части клетки, проявления боли разнообразны. Острые приступы боли в костях и хроническая боль в костях характерны для болезни Гоше [119, 131]; боль в спине, ногах и плечах, которую описывают, как изнуряющую, тянущую и тупую, возникает при болезни Помпе [68], тогда как при болезни Ниманна-Пика присутствуют боли в суставах, конечностях и животе [130].

Хотя боль проявляется по-разному, она значительно влияет на повседневную активность пациентов [130, 176]. Болезнь Гоше имеет некоторые сходные черты с болезнью Фабри, включая денервацию кожи, невропатическую боль в кистях и стопах, гипочувствительность к термическим раздражителям и парадоксальные ощущения температуры [40]. Однако, у большого числа пациентов с болезнью Гоше развивается невропатия независимо от длины нервов, что обычно не наблюдается при болезни Фабри [40]. Авторы отмечают, таким образом, несмотря на сходные особенности, болезнь Фабри имеет уни-

кальные проявления, в том числе такие, как невропатия и болевые кризы в конечностях.

Доклинические модели имеют решающее значение для понимания механизмов боли и участвующих в них нервных сетей, а также проверки новых мишеней для терапии. Однако различия в проявлениях болезни в этих моделях по сравнению с проявлениями у людей могут затруднить разработку препаратов [109, 136, 207]. Для понимания патогенеза боли при болезни Фабри необходимо дальнейшее изучение моделей на грызунах и разработка новых моделей.

Авторы отмечают, что существует несколько областей, требующих дальнейших исследований, как клинических, так и доклинических. С клинической точки зрения малоизвестно о роли поддерживающих и воспалительных клеток, таких как Шванновские клетки, стромальные клетки и глия, в боли при болезни Фабри. Имеются доказательства липидных включений и клеточной дисфункции в глии [11], эндотелиальных клетках [133, 148], Шванновских клетках [148, 178] и клетках кожи [11, 157], все из которых могут играть роль в нормальной чувствительности и боли [96, 139, 219]. Недавно были описаны изменения в фенотипе воспалительных клеток [212], однако необходимо дальнейшее выяснение их роли в острой и хронической боли при болезни Фабри. Кроме того, изучались пол и возраст в качестве переменных, модулирующих боль [6], однако другие факторы, такие как этническая принадлежность и сопутствующие заболевания, в значительной степени не изучены [102, 133]. Проведено несколько исследований на мышах, служивших моделью болезни Фабри, и на клеточных культурах *in vitro* для оценки эффективности таких видов терапии, как терапия мРНК [230], уменьшение субстрата [13] и генная терапия [231], для предотвращения накопления Gb3 и замедления развития патологии, например, функции почек и сердца. Однако, в этих исследованиях не оценивались терапевтическое действие на чувствительные нейроны и боль. Таким образом, необходимо дальнейшее исследование терапевтического действия на афферентные нервные волокна и функцию нервов, чтобы помочь оценке этих терапевтических эффектов при боли.

Существует очень много ионных каналов, реагирующих на механические стимулы, или каналов, модулирующих механические реакции. В частности, показано, что чувствительные нейроны ГДК, Piezo1/2, TRPV1, TRPA1, ASIC1–3 и BNaC1 α , играют роль в передаче механических импульсов [55, 71, 106, 143, 161]. Таким образом, авторы предполагают, что обнаружение каналов, реагирующих на механические стимулы, которые сенсibiliзируются при болезни Фабри, может дать новые сведения о механизмах

острой спонтанной боли при болезни Фабри. На молекулярном уровне это возможно путем измерения экспрессии ионных каналов, посттрансляционного гликозилирования, активности и изменений ответа после воздействия Gb3 / лизо-Gb3. Идентификация этих путей передачи механических импульсов должна помочь разработать терапевтические препараты для облегчения боли, вызванной механическими раздражителями.

В заключение, авторы обращают внимание, доклинические исследования болезни Фабри с моделированием на животных позволяют получить ценную информацию об изменениях экспрессии генов, функции ионных каналов и изменениях нервных волокон, а также нейронов ГДК, которые сложно или даже невозможно получить у пациентов. Однако, в настоящее время в целом отсутствует понимание основного патогенеза типов боли при болезни Фабри. Чтобы разработать более эффективную терапию, необходимо ответить на эти вопросы. Хотя существуют некоторые модели болезни Фабри, результаты использования которых можно перенести на человека, эти модели не охватывают всех аспектов боли при болезни Фабри у человека и, возможно, что новые доклинические модели могли бы заполнить этот пробел. Дальнейшая разработка моделей нейронов при болезни Фабри *in vitro* важна для правильного понимания патогенеза болезни у человека. Чтобы эти модели можно было перенести на че-

ловека, будущие модели должны: 1) гарантировать, что основные характеристики человеческих нейронов фенотипически сходны с клетками, наблюдаемыми в модели, 2) позволять установить, какие аспекты модели воспроизводят клинические отклонения у пациентов с болезнью Фабри или изменения в тканях при болезни Фабри, 3) быть хорошо описанными, чтобы другие исследователи знали ограничения модели (отрицательные данные), 4) исследователи должны использовать более одного параметра для оценки обнаруженного поведения или молекулярных различий, а также беспристрастный анализ, чтобы гарантировать устойчивость наблюдения, 5) результаты возможных исследований должны быть подтверждены независимой лабораторией, б) исследователи не должны преувеличивать значимость положительных результатов в доклинических исследованиях на моделях. Кроме того, определение вышеуказанных характеристик моделей должно произойти до попыток их использования для оценки фармакологических вмешательств, при которых оценивается фармакокинетика и фармакодинамика. По мнению авторов, дальнейшее исследование имеющихся моделей и разработка новых моделей значительно улучшит наше понимание боли при данном заболевании и поможет разработке терапевтических средств для пациентов с болезнью Фабри, ежедневно страдающих от боли на протяжении своей жизни.

Список литературных источников можно получить в редакции журнала по запросу.

ЗАМЕТЬ! ЗАПОДОЗРИ! ИСКЛЮЧИ!

ЭТО МОЖЕТ БЫТЬ БОЛЕЗНЬ ФАБРИ



Несмотря на то, что болезнь Фабри – редкое заболевание, она часто встречается среди родственников пациентов².

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ НА СЛЕДУЮЩИЕ НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ:



ПОЧКИ:⁵

- Микроальбуминурия, протеинурия
- Увеличенная экскреция GL-3 с мочой
- Изменение тубулярной реабсорбции, секреции и экскреции
- Поражение почек, которое может привести к ХПН и необходимости проведения диализа



СЕРДЦЕ:^{3, 5}

- Гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмия
- Сердечная недостаточность
- Инфаркт миокарда
- Пороки сердца (митральная недостаточность)



КОЖА:²

- Ангиокератомы: скопление темно-красных пятен, которые не бледнеют при надавливании, располагаются в основном на ягодицах, в области паха, пупка и верхней части бедер
- Пониженное потоотделение / отсутствие потоотделения



НЕРВНАЯ СИСТЕМА:^{1,4}

- Акропарестезии, характеризующиеся онемением, покалыванием, жгучей болью и дискомфортом в ладонях и подошвах стоп
- «Кризисы Фабри» – острые приступы, мучительная боль, которая обычно начинается в конечностях и иррадирует к центру, могут длиться от нескольких минут до нескольких недель
- Непереносимость жары, холода и физических нагрузок
- Снижение слуха и шум в ушах
- Ранние инсульты, гемиплегия, гемианестезия
- Транзиторные ишемические атаки



ГЛАЗА:^{2, 6}

- Помутнение роговицы в виде завитка, которое не ослабляет зрение
- Повреждение сосудов конъюнктивы и сетчатки



ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ:^{2, 6}

- Метеоризм и боли, возникающие после приема пищи, спазмы, тошнота и диарея
- Другие признаки желудочно-кишечных расстройств

Узнайте больше на
DOCSFERA.RU



ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА БОЛЕЗНЬ ФАБРИ КРАЙНЕ ВАЖНО ПРОВЕСТИ ДИАГНОСТИКУ. ДЛЯ ЭТОГО ВЫ МОЖЕТЕ НАПРАВИТЬ ПАЦИЕНТА К ВРАЧУ-ГЕНЕТИКУ ИЛИ ПОЗВОНИТЬ НА ГОРЯЧУЮ ЛИНИЮ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ, ПРОВОДЯЩИХ БЕСПЛАТНУЮ ДИАГНОСТИКУ 8 (800) 100-24-94

Санofi Джeнзaйм, пpeдcтaвительcтвo AO «Санofi Авeнтис Гpуп»
125009, г. Москва, ул. Твeрская, д. 22. Тeлeфон 8 (495) 721-14-00

SANOFI GENZYME

ДАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

1. Arning K., Naleschinski D., Maag R. et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. J Neurol (2012) 259:2393–2400. 2. Robert J. Desnick, Roscoe Brady, John Barranger et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. Ann Intern Med. 2003; 138:338–346. 3. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(9):1093–1099. 4. Sims K, Politei J, Banikazemi M, et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke. 2009; 40(3):788–794. 5. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24(7):2102–2111. 6. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. Genet Med. 2010 Nov; 12(11):713–20

Место витаминов группы В в лечении заболеваний периферической нервной системы

По итогам сателлитного симпозиума компании «BAUSCH-HEALTH»

в рамках XI Междисциплинарного международного конгресса 20 ноября 2020 г., Москва

Рабочая группа: Ал. Б. Данилов, Ан. Б. Данилов, А. В. Наумов, И. В. Гурьева

Состав экспертов: Г. Р. Иксанова, Ф. И. Девликамова, И. А. Сафонова, Р. И. Мухамедзянова, В. А. Куташов, М. А. Чухловина, Е. Л. Пугачева, И. А. Грибачева, Л. Н. Шпагина, Э. П. Яковенко, А. Е. Хрулев

Г. Р. Иксанова, канд. мед. наук, доцент кафедры фармации ИДПО Башкирского ГМУ, член аттестационной комиссии при МЗ РБ по специальностям «Клиническая фармакология, фармация», г. Уфа

Ф. И. Девликамова, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и мануальной терапии КГМА, г. Казань

И. А. Сафонова, канд. мед. наук, доцент, начальник учебной части кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС РостГМУ, г. Ростов-на-Дону

Р. И. Мухамедзянова, канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Астраханского ГМУ, г. Астрахань

В. А. Куташов, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии Воронежского ГМУ им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж

М. Л. Чухловина, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и психиатрии НМИЦ им. В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург

Е. Л. Пугачева, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург

И. А. Грибачева, д-р мед. наук, невролог, преподаватель кафедры неврологии НГМУ, практикующий врач, г. Новосибирск

Л. Н. Шпагина, канд. мед. наук, невролог, г. Новокузнецк

Э. П. Яковенко, д-р мед. наук, профессор кафедры гастроэнтерологии Факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова, г. Москва

А. Е. Хрулев, канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В феврале 2020 г. в рамках XVI Междисциплинарной конференции «ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ» было проведено первое заседание Экспертного совета, в ходе которого прошло обсуждение подходов к терапии пациентов с болью в нижней части спины и болью при диабетической полинейропатии (ДПН) на основе результатов междисциплинарного изучения природы боли и возможностей её терапии. Продолжением стала вторая встреча экспертов в ноябре 2020 г.

в рамках XI Междисциплинарного международного конгресса, где обсуждались вопросы комплексного подхода, который должен включать адекватную терапию основного заболевания, рациональную анальгезию, реабилитацию, а также психологическую и социальную помощь. Перед внедрением такого подхода необходимо его обсуждение и тщательная разработка, поэтому для участия во второй встрече были приглашены эксперт в области гастроэнтерологии профессор Эмилия Прохоровна Яковенко

и эксперт в области гериатрии профессор Антон Вячеславович Наумов.

Одной из причин подготовки и проведения этих встреч был круглый стол, организованный Комитетом Государственной Думы РФ по охране здоровья в июле 2019 г., в ходе которого в числе прочего рассматривались вопросы оказания медицинской помощи пациентам с острой болью и хроническим болевым синдромом. Член Комитета ГД РФ по охране здоровья академик РАН Николай Федорович Герасименко обратил внимание участников на то, что в России отсутствует система подготовки специалистов, занимающихся лечением пациентов с хронической болью, нет порядков и стандартов оказания помощи при хроническом болевом синдроме (ХБС), не разработаны клинические рекомендации [1]. Актуальность этого вопроса подкрепляется данными Российского общества по изучению боли (РОИБ): примерно 6–9 % населения в течение года консультируются по поводу поясничной (пояснично-крестцовой) боли [2, 3]. Согласно данным исследования МЕРИДИАН (эпидемиологическая оценка распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей в выборе терапии), проходившего в 61 городе России, практически каждый второй пациент обращается в поликлинику в связи с наличием боли, при этом в половине случаев присутствует жалоба на боль в спине. Данная категория пациентов максимально часто встречается на приемах у неврологов и терапевтов [4]. После первого эпизода острой поясничной боли (ПБ) у трети пациентов она повторяется в течение года [5]. У 40 % пациентов с острой ПБ происходит хронизация болевого синдрома [6].

Если говорить о природе боли, то часто нужно учитывать многокомпонентность болевого синдрома (ноцицептивный, невропатический, дисфункциональный, психогенный компоненты), что и будет определять тактику лечения конкретного пациента [13]. Лечение пациентов с ПБ должно быть комплексным и индивидуализированным.

В качестве дополнительных средств фармакотерапии обсуждалась возможность использования витаминов группы В и их комплекса (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин). Витамины группы В давно и не без оснований считаются «нейротропными» благодаря их способности влиять на различные процессы в нервной системе, а в последнее время все чаще обсуждаются их анальгетические свойства. В экспериментальных работах и клинических исследованиях было показано, что комплекс $B_1 + B_6 + B_{12}$ обладает более выраженным обезболивающим действием, чем монотерапия B_1 , B_6 или B_{12} [16, 17]. В одном из исследований продемонстрировано,

что комплекс витаминов B_1 , B_6 , B_{12} способен усилить антиноцицептивное действие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) дозозависимым образом [15]. Было отмечено, что витамин B_{12} больше усиливал антиноцицептивное действие НПВП, чем B_1 и B_6 , поэтому в клинической практике целесообразно использовать комплекс витаминов группы В, включающий B_{12} .

В обзоре, включавшем более 150 исследований, показано улучшение клинического состояния пациентов с болевым синдромом при применении витаминов B_1 , B_6 и B_{12} [18]. В публикациях, появившихся после Кокрановского систематического обзора 2008 г. [30], рассматривавшего роль витаминов группы В в лечении болевого синдрома различной этиологии, отмечалось, что эти витамины обладают значительным обезболивающим эффектом при полинейропатии, боли в нижних отделах спины, остеоартрите, как в качестве адъювантной терапии, так и в монотерапии. При применении витаминов B_1 , B_6 и B_{12} в сочетании со стандартными методами лечения острой или хронической боли снижалась длительность приема анальгетических и противовоспалительных препаратов, что способствовало снижению выраженности нежелательных эффектов [19].

Надо отметить, что положительный результат достигался при использовании определенных доз тиамина (B_1) и пиридоксина (B_6) — по 100–300 мг/сут и цианокобаламина (B_{12}) — 500–2000 мкг/сут [19].

Опубликованные результаты исследований повлияли на широкое назначение витаминов группы В. В текущей клинической практике комплексы витаминов группы В назначаются довольно часто. Так, проведенный в 2019 году анализ в одной из московских поликлиник подтвердил это — 57 % пациентов, испытывающих рецидивирующую или постоянную боль, связанную с болезнями костно-мышечной системы, получали лечение витаминами группы В [20].

Одним из представителей комплекса витаминов группы В, используемого в составе комплексной терапии для облегчения острой и хронической боли, является препарат Нейромультивит, причем в начале лечения для достижения облегчения боли оправдано применение парентеральных форм (для в/м введения) — рекомендуются инъекции 5–10 дней по 2,0 мл в день [21]. Это связано с тем, что инъекционная форма предпочтительна при выраженном болевом синдроме [14]. Внутримышечное введение приводит к более быстрому улучшению по сравнению с пероральным приемом и должно применяться у пациентов с тяжелым дефицитом витаминов группы В или тяжелыми неврологическими симптомами [46]. Для уменьшения риска хронизации и возникновения рецидивов боли после курса инъекций нужно

продолжить лечение с использованием таблетированной формы Нейромультивита в дозировке 1 таблетка 1–3 раза в сутки [21, 22]. В качестве примера были приведены данные исследования профессора В.В. Ковальчука 156 пациентов с различной степенью выраженности боли в спине, анализировались результаты 7-дневной терапии НПВП [22]. Примерно у четверти больных не наблюдалось достаточного восстановления двигательной функции. Добавление в схему лечения препарата Нейромультивит позволило добиться уменьшения болевого синдрома и восстановления двигательной активности почти у всех участников исследования.

В настоящее время Российским обществом по изучению боли применение комплекса витаминов группы В рекомендовано при лечении компрессионной радикулопатии, невропатической боли при сахарном диабете, синдрома запястного канала в качестве дополнительного метода для получения максимального лечебного эффекта [8].

Отдельно обсуждался вопрос о том, что витамины В₁, В₆, В₁₂ в терапевтических дозировках не только обладают анальгетическими свойствами, но и способны активно участвовать в процессе регенерации периферических нервных клеток и нервных волокон. Были приведены данные исследований, в которых отмечалось, что применение витамина В₁₂ усиливало регенерацию и стимулировало более быстрое восстановление проводимости импульса после повреждения седалищных нервов в модели на животных по сравнению с группой без поддержки витамином В₁₂ [23, 24]. Витамин В₁ также стимулировал восстановление проводимости, но в меньшей степени, чем витамин В₁₂. Сегодня совершенно ясно, что витамины В₁, В₆ и В₁₂ в терапевтических дозировках влияют на основные элементы развития и хронизации боли, а также активно участвуют в регенерации периферических нервных клеток и нервных волокон.

В отечественных клинических рекомендациях нет единого мнения относительно необходимости назначения витаминов группы В при болевых синдромах на фоне заболеваний скелетно-мышечного аппарата, однако с учетом данных новых публикаций более широкое внедрение комплексов витаминов группы В позволило бы решить часть существующих проблем, в том числе у пожилых пациентов.

Количество людей, испытывающих рецидивирующую или постоянную боль, неуклонно растет. Это связано со старением населения и постоянным увеличением доли пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы. Если говорить о пожилых пациентах, то самым распространенным гериатрическим синдромом у пациентов в возрасте 60 лет

и старше является хроническая боль. Сегодня в ходу термин «локомоторный синдром» — когда костно-мышечные заболевания, соединяясь с мышечной слабостью, формируют низкую активность пациента, слабость, отсутствие настроения, страх движения. Все это способствует возникновению хронической боли, увеличивает риск падения и получения травмы [25]. Сегодня известно, что остеоартрит и боль в суставах у пациентов старшего возраста практически в 50 % случаев сопровождается нейропатией [26]. Также определено, что при ожирении невропатическая боль более интенсивна, повреждения нервного волокна обширнее, больше распространены сенсорные проявления и сильнее выражены расстройства чувствительности [25].

Назначение НПВП пациентам старшего возраста имеет ограничения и противопоказания, такие как наличие хронической боли и старческой астении, перенесенные операции на сосудах, хроническая болезнь почек и т. д. Поэтому дополнением к стандартной терапии может быть комплекс витаминов группы В, который помогает уменьшить интенсивность боли и выраженность симптомов нейропатии, сократить сроки и дозы приема НПВП [19]. Эффективность витаминной терапии подчеркивает и тот факт, что примерно 30 % пожилых людей испытывают дефицит витаминов В₁ и В₁₂ [27, 39], так как около 50 % людей старшего возраста потребляют витамины и минералы в количестве ниже рекомендованного. По данным мета-анализа, проведенного в 2015 г., наиболее часто в рационе питания у людей старше 65 лет отмечается недостаточное потребление витамина В₁ (у 50 % мужчин и 40 % женщин) [31].

Учитывая вышесказанное, использование препаратов на основе комплекса витаминов группы В можно рассмотреть в качестве дополнения к стартовой и базисной терапии невропатической боли у пациентов старше 60 лет. Таблетированная форма препарата Нейромультивит может быть применима в виде такого дополнения к базисной терапии хронической боли у пациентов той же группы.

Касаясь вопроса эпидемиологии невропатической боли (НБ), было отмечено, что она встречается в популяции разных стран мира со средней частотой 6–7 % [8, 9]. Периферическая НБ встречается чаще, чем центральная, составляя 81–95 % от всех невропатических болевых синдромов [4, 10]. При различных заболеваниях и патологических состояниях частота развития НБ как изолированной, так и в рамках сочетанного болевого синдрома достаточно высока. НБ наблюдается примерно у 25 % больных сахарным диабетом (СД) 1 или 2 типа [11, 12]. В Федеральном регистре сахарного диабета РФ свыше 4,5 млн пациентов, 25 % — это более 1,1 млн пациентов.

Важно обратить внимание на предиабетическую нейропатию, которая встречается у 14–24 % пациентов с предиабетом, дислипидемией и / или метаболическим синдромом [28]. Данное заболевание протекает более мягко, чем нейропатия в стадии манифестного СД. Болевой синдром, возникающий при этом, пациент редко связывает с предиабетом или другой патологией, болезнь в итоге прогрессирует и поздно диагностируется. Метформин занимает лидирующую позицию среди медикаментозных средств, рекомендованных к применению у лиц с предиабетом с целью профилактики СД2 при неэффективности мероприятий по изменению образа жизни [34–38]. Длительный прием метформина может усиливать дефицит витамина B_{12} и способствовать развитию диабетической нейропатии [29]. Поэтому важно проводить периодическое тестирование уровня B_{12} , особенно у пациентов с анемией или периферической нейропатией (ПНП) [29, 41].

Имеются данные о том, что витамин B_1 играет важную роль в обмене глюкозы при СД [32] и является потенциальным средством для профилактики осложнений, в том числе невропатии [44]. Результаты мета-анализа 13 рандомизированных клинических исследований ($n = 741$) показали, что применение витамина B_1 (тиамина) приводило к кратковременному уменьшению интенсивности боли, парестезий, улучшению температурной и вибрационной чувствительности у больных с ДПН и алкогольной ПНП [30]. Витамин B_6 необходим для нормального функционирования нервной системы, поскольку выступает как кофактор многих ферментов, участвующих в метаболических процессах в нервной ткани. Активируя синтез миелиновой оболочки нервов и транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон, витамин B_6 улучшает регенерацию периферических нервов [45]. Среди нейротропных эффектов витамина B_{12} наиболее значимы способность восстанавливать структуру миелиновой оболочки, ускорять регенерацию нервов и уменьшать невропатическую боль [49, 50]. Трудно переоценить физиологическое значение цианокобаламина (B_{12}), который, кроме влияния на нервную систему, ещё и стимулирует гемопоэз. Большое количество страдающих СД пациентов имеют дефицит железа и анемию, поэтому назначение витамина B_{12} является важной терапевтической мерой.

Терапию выраженной ДПН предлагается начинать с инъекционной формы комплекса витаминов группы В в течение 10–14 дней, чтобы за счет потенцирующего действия витаминов B_1 , B_6 и B_{12} быстрее достичь болеутоляющего эффекта и уменьшить симптоматику полинейропатии. Сбалансированный состав комплекса Нейромультивит позволяет достичь

оптимального терапевтического результата, его инъекционная форма также позволит восполнить имеющийся дефицит витаминов B_1 , B_6 и B_{12} и поможет создать большой запас витамина B_{12} в печени. К сожалению, на сегодняшний день нет четких рекомендаций по коррекции дефицита витаминов группы В у пациентов с СД. Существует мнение, что пациенты с СД2 (особенно те, которые получают метформин) нуждаются в дополнительном назначении витаминов группы В курсами 1 месяц 2–3 раза в год [39, 47]. При обсуждении опыта лечения таблетированной формой Нейромультивита, было отмечено, что чаще длительность терапии составляла от 20 до 30 дней (по 1 таблетке 3 раза в день) и при этом не наблюдалось побочных реакций. Терапия ДПН требует дальнейшего изучения и обсуждения для повышения эффективности ведения пациентов с учетом научно обоснованные подходы к ведению данной патологии.

ОБСУЖДЕНИЕ И ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

Андрей Борисович Данилов при ответе на вопрос про важность присутствия витамина B_{12} в комплексе с витаминами B_1 и B_6 обратил внимание на важность использования комплекса из этих трех витаминов. Витамин B_{12} обладает большим обезболивающим действием и большим влиянием на регенерацию, чем B_1 и B_6 , и вносит значительный вклад в их общее действие.

На вопрос про максимально длительный курс при лечении нейропатии Ирина Владимировна Гурьева уточнила, что комплекс витаминов группы В в форме таблеток назначали до 3 месяцев, отмечая достоверное улучшение тактильной и вибрационной чувствительности стоп у пациентов с СД, и при этом не наблюдались побочные реакции.

Эмилия Прохоровна Яковенко, отвечая на вопрос о важности витамина B_{12} для слизистой ЖКТ и о том, как это может повлиять на всасываемость препаратов, отметила, что если в желудке есть атрофические изменения слизистой, то всасывание витамина B_{12} будет снижено, и со временем разовьется его дефицит. На фоне атрофических процессов или воспаления в слизистой кишечника может снижаться и нарушаться всасываемость и других витаминов и лекарственных препаратов. Витамин B_{12} очень важен для восстановления и репарации слизистой желудка и кишечника, и если есть атрофические изменения слизистой, то нужно начинать с инъекционных форм введения витаминов группы В.

ИТОГИ ОБСУЖДЕНИЯ

По данным отечественных эпидемиологических исследований, 24,9 % активных обращений лиц трудоспособного возраста за амбулаторной помощью

связано с **болью в нижней части спины**. По данным отечественных публикаций, боль в спине занимает второе место по количеству дней и третье — по случаям временной нетрудоспособности среди всех классов болезней [51].

Для повышения эффективности ведения пациентов с болью в нижней части спины средней и тяжелой степени необходимо включение в схему лечения инъекционных форм комплекса витаминов группы В для дополнительного обезболивающего действия (1 раз в день в течение 10–14 дней) и / или таблетированных форм витаминов группы В (по 1 таблетке 3 раза в день) длительностью от 20 до 30 дней в качестве дополнения к базовой / стандартной терапии, что может быть особенно актуально для пожилых пациентов.

В России на амбулаторном приеме у невролога больные с **невропатической болью** составляют до 18 %. Среди данной группы пациентов, наибольшее число случаев представлено лицами с болевой диабетической полиневропатией, постгерпетической невралгией и тригеминальной невралгией, туннельным синдромом, радикулопатией [6, 14].

Предлагается рассмотреть возможность включения витаминов группы В ($B_1 + B_6 + B_{12}$) в клинические рекомендации по лечению невропатической боли как средства дополнительной терапии, позволяющего усилить действие препаратов первой линии лечения периферической невропатической боли.

Для повышения эффективности ведения пациентов с **СД и сопутствующей диабетической нейропатией** необходимо рассмотреть возможность дополнения существующих схем лечения и включения данной информации в клинические рекомендации — повторение курсов терапии витаминами 2–3 раза в год: в/м инъекции 1 раз в день в течение 5 дней и / или прием таблетированных форм витаминов группы В по 1 таблетке 3 раза в день длительностью от 20 до 30 дней в качестве дополнения к базовой / стандартной терапии.

С целью повышения осведомленности широкого круга эндокринологов, неврологов и терапевтов о влиянии **B_{12} - и B_6 -дефицитных состояний** на развитие и усиление симптомов нейропатии при пре-диабете и диабете рекомендуется включить эту информацию в программу курсов усовершенствования и переподготовки врачей.

Предлагается рассмотреть важность возможного развития **скрытого дефицита витамина B_1** (при нарушении питания пожилых пациентов и злоупотреблении алкоголем) как дополнительного фактора риска развития **алкогольной и диабетической нейропатии**.

Подготовить разъяснения для врачей по возможному влиянию витаминов группы В на риск развития **онкологических заболеваний**, взяв за основу анализ данных PubMed, которые достоверно подтверждают важную роль витаминов группы В в профилактике онкологических заболеваний различной локализации [54–61].

С целью повышения осведомленности врачей об особенностях профилактики и лечения **неврологических нарушений на фоне сопутствующих заболеваний со стороны ЖКТ** рекомендуется продолжить консультации со специалистами по гастроэнтерологии.

Необходимо продолжить работу по обобщению данных литературы (PubMed) для обоснования наиболее эффективных / распространенных схем **лечения боли и нарушения чувствительности** с применением витаминов группы В для комплексной или адъювантной терапии (длительность курса, схема применения, периодичность курсов в течение года) и представить их для дальнейшего обсуждения.

Продолжить обмен практическим опытом применения комплексов витаминов группы В **при болевых синдромах** на фоне заболеваний скелетно-мышечного аппарата и у пациентов с нейропатией для формирования общего понимания наиболее действенных схем лечения как дополнения к стандартной / базовой терапии у пожилых пациентов.

Литература:

1. Буш Е. Хроническая боль – рядом. Медицинская газета. 2019; № 27 <http://www.mgzt.ru/27-ot-17-iyulya-2019-g/khronicheskaya-bol-ryadom>
2. Парфенов В.А., Яхно Н.Н. и соавт. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4–11.
3. Jordan KP, Kadam UT, Hayward R, et al. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. BMC MusculoskeletDisord. 2010 Jul 2;11:144. doi: 10.1186/1471-2474-11-144
4. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурыканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Российский журнал боли. 2012;(3):10-4.
5. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng5
6. Menezes Costa LC, Maher CG, Mc Auley JH., et al. Prognosis for patients with chronic low back pain: inception cohort study. BMJ. 2009 Oct 6;339: b3829. doi: 10.1136/bmj.b3829.
7. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давидов М.Л., Данилов А.Б., Амелин А.В., Куликов С.М. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // Боль. 2008. 3 (20).
8. Давыдов О.С., Яхно Н.Н. и соавт. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российский журнал боли // 2018. Т. 58, № 4. – С. 5-41.
9. Van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A., et al. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. Pain. 2014 Apr;155(4): 654–62.
10. Schaefer C., Mann R., Sadosky A., et al. Burden of Illness Associated with Peripheral and Central Neuropathic Pain among Adults Seeking Treatment in the United States: A Patient-Centered Evaluation. Pain Medicine. 2014; 15(12): 2105–2119.

11. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1518–22. doi:10.2337/dc05-2228
12. Sadosky A., McDermott A.M., Brandenburg N.A., Strauss M. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and less commonly studied neuropathic pain conditions. *Pain Practice*. 2008 Jan-Feb; 8(1): 45–56.
13. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 192 с.
14. Шавловская О.А. Использование витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(9): 118–123.
15. Reyes-García G. et al. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. *Pharmacol Toxicol* 42 (1999) 73–77
16. Данилов Ан. Б., Данилов Ал. Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. — М.: «АММ ПРЕСС», 2014.-592 с.
17. Данилов А.Б. Витамины группы «В» в лечении боли. *Manage Pain*. 2016; № 4: 31–34.
18. Dordain G., Aumaitre O., Eschalié A., Decamps A. Vitamin B₁₂ an analgesic vitamin? Critical examination of the literature. *Acta Neurol Belg* // 1984. Jan-Feb. 84(1):5–11.
19. Gazoni, Fernanda Martins, Malezan, William Rafael, & Santos, Fânia Cristina. B complex vitamins for analgesic therapy. *Revista Dor* // 2016. 17(1), 52–56.
20. Вознюк К.О., Чурюканов М.В. Особенности инъекционной терапии острой скелетно-мышечной боли на уровне первичного звена. *Российский журнал боли* // 2019. Т.17. №. 51. С. 164–165.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕЙРОМУЛЬТИВИТ (раствор для внутримышечного введения, РУ: ЛП-004102; таблетки покрытые пленочной оболочкой, РУ: П N013734/01).
22. Ковальчук В.В. и др. Комбинированные препараты: возможность повышения эффективности и безопасности традиционной терапии боли в спине // *Эффективная фармакотерапия* // 2017. N19. С. 80–88.
23. Al-saaeed S. M., Al-khalisy M. H. The Regenerative Role of Vitamins B₁, B₆, B₁₂ in Treatment of Peripheral Neuropathy. // *Int. J. Sci. Res*. 2017. T6 - C. 2411–2415.
24. Emmanuel André et al. State of art of oral vitamin B₁₂ (cobalamin) treatment in Biermer's disease (pernicious anemia). *Trends Med* // 2018. Volume 18(5):1–7.
25. Yoshimura N., Nakamura K., Tanaka S. Epidemiology of the Locomotive Organ Diseases. *Health Issues and Care System for the Elderly* (pp.69–81) // 2018. Doi: 10.1007/978-981-13-1762-0-5.
26. Akram M.J., Malik A.N. Frequency of chronic neuropathic pain and its association with depression in the elderly in Pakistan. *J Pak Med* // 2019 Dec. 69(12):1907–1909. Doi: 10.5455/JPMA.302642229.
27. Потолыцина Н.Н., Бойко Е.Р. Витаминный статус жителей европейского севера России и его зависимость от географической широты. *Журнал медико-биологических исследований*. 2018; 6(4): 376–386.
28. Papanas N., Ziegler D. Polyneuropathy in Impaired Glucose Tolerance: Is Postprandial Hyperglycemia the Main Culprit? A Mini-Review. *Gerontology* // 2013. 59:193–198.
29. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2020, Supplement 1. R. Freeman. *Curr diab Rep* // 2009. 9:423–231.
30. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L., et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008; CD004573.
31. Турушева А.В., Моисеева И.Е. Недостаточность питания в пожилом и старческом возрасте // *Российский семейный врач*. – 2019. – Т. 23. – № 1. – С. 5–15.
32. Brownlee M. et al. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. // *Nature* 2001. 419:813–820.
33. Dedov I., Shestakova M., Galstyan G., et al. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 May; 115:90–5. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.010.
34. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th edition. 2017; 20, 15:1–121. doi:10.14341/DM2017158.
35. 2017 IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-formanaging-type-2-diabetes-in-primary-care.html>.
36. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Screening for Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. 2018 Apr; 42 Suppl 1:S16–S19. doi:10.1016/j.jcid.2017.10.004.
37. NICE 2017 Type 2 diabetes: prevention in people at high risk nice.org.uk/guidance/ph38.
38. American Diabetes Association. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan; 41(Suppl 1):S51–S54. doi:10.2337/dc18-S005.
39. Бириукова Е.В., Ганненкова Е.С., Соловьева И.В. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? *РМЖ. Эндокринология*. 2020; 1:1–7.
40. Davies M.Y., Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41:2669–2701. DOI:10.2337/dc18-0033.
41. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М.; 2019.
42. Aroda V.R., et al. Longterm Metformin Use and Vitamin B₁₂ Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr; 101(4): 1754–1761.
43. Iwakawa et al. Concentrations of Water-Soluble Vitamins in Blood and Urinary Excretion in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrition and Metabolic Insights* 2016; 9: 85–92.
44. Thornalley P.J. The potential role of thiamine (vitamin B₁) in diabetic complications // *Curr. Diabetes Rev*. 2005; 1(3): 287–98.
45. Haanpää M, Attal N, Backonja M., et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan; 152(1): 14–27.
46. Langan R.C. et al. Vitamin B₁₂ Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017; 96(6):384–389.
47. Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Томилова И.К. Прием метформина провоцирует нарушения гомеостаза витамина B₁₂. *Consilium Medicum*. 2017; 19(4):58–64.
48. Бириукова Е.В. Осложнения сахарного диабета: фокус на диабетическую нейропатию. *Медицинский совет* 2018; №4: 48–52.
49. S M Al-Saaeed et al. Vitamins B therapy in Regeneration of Peripheral Neuropathy 2019 *J. Phys.: Conf. Ser.* 1279 012016
50. Al-saaeed SM, Al-khalisy MH. The regenerative role of vitamins b1, b6, b12 in the treatment of peripheral neuropathy. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. 2017; 6(3): 2415
51. Хроническая боль в спине. Клинические рекомендации. 2014 Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации».
52. Гурьева И.В., Онучина Ю.С. Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения. *Consilium Medicum*. 2016; 18(12): 103–109.
53. Старостина Е.Г. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы дифференциальной диагностики и системной терапии болевого синдрома. *РМЖ*. 2017; 22:1665–1676.
54. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28505069-b-vitamin-intake-from-diet-and-supplements-and-breast-cancer-risk-in-middle-aged-women-results-from-the-prospective-nutrinet-sante-cohort/?from_term=Vitamins+b+and+cancer+risk&from_pos=7
55. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376200-vitamin-b6-and-cancer-risk-a-field-synopsis-and-meta-analysis/?from_term=Vitamins+b+and+cancer+risk&from_pos=9
56. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27629746-b-group-vitamins-chemoprevention/?from_term=Vitamins+b+and+cancer+risk&from_page=3&from_pos=7
57. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983799-b-vitamin-complex-and-chemotherapy-induced-peripheral-neuropathy/?from_term=Vitamin+B12+and+cancer&from_pos=3
58. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27003903-functional-vitamin-b12-deficiency-in-advanced-malignancy-implications-for-the-management-of-neuropathy-and-neuropathic-pain/?from_term=Vitamin+B12+and+cancer&from_page=2&from_pos=9
59. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821156-phase-ii-study-of-oral-vitamin-b12-supplementation-as-an-alternative-to-intramuscular-injection-for-patients-with-non-small-cell-lung-cancer-undergoing-pemetrexed-therapy/?from_term=Vitamin+B12+and+cancer&from_page=3&from_pos=2
60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25505228> Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Dec 12; 107(1):367. doi:10.1093/jnci/dju367.
61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18665162> Dietary intake of selected B vitamins in relation to risk of major cancers in women. *Br J Cancer*. 2008 Sep 2; 99(5):816–21. doi:10.1038/sj.bjc.6604540

Боль в спине. Клинические рекомендации и реальная практика

А. Б. Данилов, д-р мед наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

История Homo sapiens, род Люди (Homo), вид Человек Разумный, насчитывает около 40 тысяч лет и ведет свой отсчет от начала верхнего палеолита, о чем свидетельствуют многочисленные археологические находки, возраст которых с высокой точностью определен с помощью радиоуглеродного изотопного анализа. И в течение всего этого времени у человека НЕ болела спина. Боль в спине стала платой за блага цивилизации и изменение образа жизни в течение всего лишь последних 50 лет. Рост уровня комфорта современного человека неразрывно связан с ростом сопутствующих этому комфорту заболеваний, ухудшающих качество жизни. И на сегодняшний день боль в спине практически самая распространенная клиническая ситуация, с которой сталкивается до 80 % жителей Земли. Обнадешивающим является тот факт, что международным медицинским сообществом разработаны клинические рекомендации на основании данных доказательной медицины, следование которым позволяет помочь пациенту с болью в спине при условии его мотивированного сотрудничества с лечащим врачом, объективной дифференциальной диагностике и рациональной фармакотерапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинический подход к пациенту с болью в спине основан на сборе анамнеза и анализе результатов клиничко-неврологического обследования для выяснения вероятных причин болевого синдрома и выраженности неврологических нарушений. Это позволяет включить пациента в одну из трех групп для определения оптимальной тактики терапии.

1 группа — неспецифическая (первичная) боль в спине (85 % всех случаев);

2 группа — боль в спине, ассоциированная с радикулопатией (3 %) или стенозом спинномозгового канала (4 %);

3 группа — боль в спине, ассоциированная со специфическим процессом на спинальном уровне (онкология, инфекционный процесс, анкилозирую-

щий спондилит, компрессионный перелом позвонка, синдром конского хвоста — не более 1 % в популяции пациентов с болью в спине).

На основании приведенных статистических данных можно с уверенностью утверждать, что у абсолютного большинства пациентов этой категории будет диагностирована неспецифическая боль в спине. С одной стороны, это облегчает задачу лечащего врача, так как снижается риск развития серьезных инвалидизирующих осложнений. С другой стороны — необходимо подобрать единственно эффективный алгоритм терапии на основании клинических рекомендаций, но с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, что позволит избежать хронизации болевого синдрома.

Важно учесть ряд важных моментов, которые часто бывают недооценены на пути к полному излечению пациента с болью в спине.

I. Обязателен анализ неблагоприятных психоэмоциональных факторов и стрессовых ситуаций в жизни больного, так как в большинстве случаев именно они служат предикторами прогноза выздоровления. К факторам, ухудшающим прогноз и затрудняющим реабилитацию, относят высокую тревожность, депрессию, катастрофизацию, пассивную копинг-стратегию, неудовлетворенность работой, соматизацию. В этих случаях должна быть разработана мультидисциплинарная программа реабилитации.

II. Наличие грыжи диска у больных с люмбаго встречается часто, но не является обязательной причиной такого болевого синдрома. Чтобы определить, страдает ли нервный корешок и какова степень его поражения, необходимо провести неврологическое обследование, которое должно включать оценку мышечной силы, рефлексов и чувствительности — в соответствии с локализацией корешка. Об уровне поражения корешка только по иррадиации боли судить нельзя. Только сочетание боли с гипестезией в соответствующем дерматоме может служить надежным подтверждением радикулопатии.

III. Исключение спинального стеноза, для которого характерно сочетание боли в покое с болью

при ходьбе без необходимости остановки для отдыха. Боль при спинальном стенозе распространяется по ходу корешка от ягодичы до стопы, но имеет иной характер, чем при изменении межпозвонковых дисков: больные чаще характеризуют ее как постоянную, выраженную, не имеющую динамики в течение суток или усиливающуюся в ночное время, при длительном стоянии, сидении. Кроме того, пациенты со спинальным стенозом, в отличие от страдающих грыжей диска, никогда не жалуются на невозможность разогнуться (при умывании), не имеют наклона туловища в сторону.

IV. Отсутствует необходимость использования методов нейровизуализации в повседневной клинической практике. Проведение рентгенографии показано только при подозрении на компрессионный перелом позвонка у пациента с остеопорозом или с терапией стероидами в анамнезе, и является приемлемым начальным этапом обследования тех пациентов, у которых боль в спине персистирует от 1 до 2 мес., несмотря на стандартную терапию, и при этом нет никаких признаков стеноза канала или компрессии нервного корешка. Рентгенография не может визуализировать грыжу диска и степень стеноза позвоночного канала.

V. Регулярное проведение компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), как и рентгенография, не обеспечивает более качественной терапии. При МРТ у пациентов с неспецифической болью в спине часто обнаруживаются изменения, плохо коррелирующие с неврологической симптоматикой, но подталкивающие врача и пациента к дополнительным, часто ненужным, инвазивным и хирургическим вмешательствам. МРТ, как правило, предпочтительнее КТ.

VI. Электронейромиографическое исследование при неспецифической боли в спине проводить не рекомендуется.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

При назначении лечения необходимо информировать пациента о благоприятном прогнозе при острой боли в спине через 1 мес. после начала терапии при условии соблюдения комплаенса и активном образе жизни, исключающем постельный режим.

I. Парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) демонстрируют умеренный кратковременный положительный эффект у пациентов с неспецифической болью в спине, при этом анальгетическое действие парацетамола слабее. В суточной дозе 4 г парацетамол может вызывать бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз.

Среди неселективных НПВП, блокирующих обе формы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), для лечения боли в спине применяют ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, лорноксикам, напроксен, индометацин, теносикам, пироксикам, амтолметил гуацин и др. Из селективных ингибиторов ЦОГ-2 при боли в спине назначают целекоксиб и мелоксикам. При приеме неселективных НПВП высок риск желудочно-кишечных и реноваскулярных осложнений. Существует связь между действием на организм НПВП (как селективных, так и неселективных) и повышенным риском инфаркта миокарда. Для предотвращения желудочно-кишечных осложнений наиболее безопасна комбинация селективного ингибитора ЦОГ-2 с ингибитором протонной помпы. При совместном использовании системных и наружных форм НПВП для предотвращения суммации побочных эффектов рекомендуется назначение препаратов из одной подгруппы (неселективный + неселективный или селективный + селективный).

II. Опиоидные анальгетики и трамадол являются вариантом терапии у пациентов с интенсивной острой или хронической болью в спине, которая не купируется парацетамолом и НПВП. При отсутствии эффекта от наркотических анальгетиков необходимо произвести повторную диагностику или найти альтернативный метод терапии.

III. Миорелаксанты — тизанидин и толперизон, используются для кратковременного уменьшения острой боли в спине, обусловленной мышечным напряжением, но их действие сопровождается седацией.

IV. Трициклические антидепрессанты (амитриптилин) являются вариантом лечения хронической боли в спине при отсутствии противопоказаний к этим препаратам. Начинать следует с небольших доз (12,5 мг на ночь) с постепенным повышением при необходимости до 75 мг/сут. Среди ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина доказана эффективность дулоксетина в дозе 60 мг/сут при курсе от 6 до 12 недель. Обезболивающий эффект антидепрессантов не зависит от их основного действия и наступает через 10–14 дней.

V. Габапентин (1800–2400 мг/сут) и прегабалин (300–600 мг/сут) рекомендуются для применения у пациентов с радикулопатией с нейропатическим компонентом боли. Показатели биодоступности и линейная фармакокинетика прегабалина являются преимуществом для быстрого купирования интенсивных корешковых болей.

VI. В России при люмбоишиалгии и радикулопатии достаточно широко назначаются высокодозированные витамины группы В, анальгетическое действие которых показано в экспериментальных работах.

Эффективность и высокий уровень безопасности определяют целесообразность их применения у пациентов с болями в спине.

VII. В клинической практике особое внимание уделяется хондропротекторам, традиционно применяемым при болезнях суставов — хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат/гидрохлорид или их комбинации, а также биоактивный концентрат из 4 видов мелкой морской рыбы (Алфлутоп). Эффективность этих средств хорошо изучена в ревматологической практике, но роль при хронической боли в спине недооценена. Интерес к этой группе препаратов обусловлен их анальгетическим действием. В ряде исследований подтверждено, что глюкозамин и хондроитин в больших дозах обладают выраженными противовоспалительными свойствами и способны быстро уменьшить боль. При этом обезболивание на начальных этапах лечения не связано со структурно-модифицирующим эффектом. С учетом определенной роли воспаления в патогенезе хронической боли в спине эти препараты, имеющие высокий профиль безопасности, можно рассматривать как потенциальные анальгетики в комплексной терапии боли в спине.

ОБЕЗБОЛИВАЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА АЛФЛУТОП

Алфлутоп — оригинальный инъекционный препарат на основе биоактивного концентрата из 4 видов мелкой морской рыбы, который содержит гликозаминогликаны, в том числе глюкуроновую кислоту, хондроитина-4 и -6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, аминокислоты и микроэлементы. Препарат обладает хондропротективным и противовоспалительным эффектом, регулируя обмен веществ в хрящевой ткани. Хондропротективное действие связано с угнетением активности гиалуронидазы и других ферментов, которые принимают участие в разрушении межклеточного матрикса. В результате происходит нормализация биосинтеза гиалуроновой кислоты, коллагена II типа и структурных протеогликанов. Алфлутоп тормозит биосинтез медиаторов воспаления (интерлейкины-1, 6, 8), снижает проницаемость капилляров. Протеогликаны, входящие в его состав, оказывают трофическое действие и обладают замещающим эффектом, увеличивая, по данным МРТ, показатели гидрофильности, высоты хряща и однородности костной ткани. Результаты различных клинических исследований демонстрируют эффективность препарата Алфлутоп при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника и крупных суставов. У больных с алгическими вертеброгенными синдромами препарат способствует стойкому уменьшению боли, увеличению подвижно-

сти позвоночника и расширению функциональных возможностей пациентов.

В 2018–2019 гг. была проведена наблюдательная программа по сбору и анализу дополнительных данных об эффективности и безопасности препарата Алфлутоп для внутримышечного введения («К.О. Биотехнос С.А.», Румыния) при лечении пациентов с хронической болью в спине в сравнении с терапией НПВП. Пациенты были рандомизированы в две группы: (1) Алфлутоп 1 мл в/м + Мелоксикам в дозе 7,5 мг; (2) монотерапия Мелоксикамом в дозе 7,5 мг. Продолжительность курса лечения — 20 дней. При анализе результатов проведенного исследования в группе Алфлутопа было зафиксировано выраженное снижение уровня боли по шкале ВАШ (максимальный зарегистрированный уровень — 40 мм, минимальный — 20 мм). В тесте Роланда-Морриса наблюдалось снижение показателя в группе комбинированной терапии с 8,43 до 3,02 через три месяца терапии (в группе НПВП показатели снизились с 7,86 до 4,02). Это свидетельствует о нарастании анальгетического эффекта после окончания терапии.

Результаты этого наблюдательного исследования и 25-летний опыт применения препарата Алфлутоп на территории РФ и стран СНГ демонстрируют преимущества терапии парентеральными хондропротекторами по сравнению с применением НПВП в монотерапии у пациентов с неспецифической болью в спине. Эти преимущества реализуются за счет воздействия на патогенетические пути возникновения болевого синдрома, благодаря восстановлению поврежденной соединительной ткани и замедлению дегенеративных процессов в хряще. Более выраженное обезболивание в комбинации с НПВП по сравнению с монотерапией НПВП способствует уменьшению потребности в анальгетиках в дальнейшем. Применение Алфлутопа может способствовать уменьшению проявлений нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта за счет нормализации уровня защитных простагландинов в слизистой желудка. Расширяет возможности применения препарата Алфлутоп у различных возрастных групп, особенно, у пожилых пациентов, благоприятный профиль безопасности и отсутствие лекарственных взаимодействий. Короткий курс терапии Алфлутопом способствует повышению приверженности лечению.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Г., 42 года

Жалобы на боль в спине в пояснично-крестцовой области с февраля 2012 г. после резкого снижения веса на 8 кг. Рост 183 см, вес 90 кг. Объективно здоров, в течение последних 10 лет регулярно посеща-

ет бассейн. Анамнез отягощен профессиональным спортом (волейбол с 14 до 20 лет, регулярные ударные нагрузки на позвоночник). Резкое ухудшение на фоне стресса. Острая вертеброгенная левосторонняя люмбоишиалгия, парез тыльных сгибателей левой стопы (4,5 баллов).

Результаты МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 29.08.2012

Спинальный мозг в дистальных отделах имеет однородную структуру, ровные контуры, нормальный диаметр. Эпиконус спинальной хорды на уровне дистальных отделов L1.

Ось: дуга поясничного лордоза в горизонтальном положении выражена, пояснично-крестцовый угол утрирован, в целом лордоз угловой формы; сколиотическая деформация оси на фоне легкой левосторонней торсии тел позвонков.

На протяжении исследуемого отдела структура тел позвонков с очаговыми изменениями сигнала, соответствующими перераспределению внутрикостного жира. Жировая дистрофия дистальных субхондральных отделов L4. Высота тел позвонков достаточная, края тел позвонков заострены. Замыкательные пластины непрерывны, уплощены.

Межпозвонковые диски сниженной высоты, дегидратация их выражена. Обызвествление пульпозных ядер L1L2 и L2L3.

Двухсторонняя центрально-парамедианная грыжа межпозвонкового диска L4L5 секвестрированная, подсвязочный секвестр в правостороннем парамедианном направлении; выступает в сторону позвоночного канала до 4 мм, дистальное распространение до 4 мм.

Межпозвонковые отверстия нормальных размеров и формы. В дугоотростчатых сочленениях суставные щели равномерны, суставные замыкательные пластины утолщены.

Участки патологического изменения сигнала не выявлены.

Заключение. Спондилез, остеохондроз на фоне углового лордоза, умеренно выраженного сколиоза. Секвестрированная грыжа межпозвонкового диска L4L5. Спондилоартроз.

Рекомендации:

1. Эторикоксиб 60 мг утром после еды в течение 7 дней
2. Алфлутоп 2 мл/сут через день глубоко в/м, на курс 10 инъекций
3. После купирования острой фазы — ежедневная физическая активность в течение 1 ч, предпочтительна скандинавская ходьба
4. Упражнения на растяжку (пилатес, йога)
5. МРТ-контроль через 6 мес.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника через 6 мес. терапии

На серии МР-Томограмм пояснично-крестцового отдела позвоночника в 3-х проекциях поясничный лордоз сохранен, ось не искривлена. Тела позвонков обычной высоты и конфигурации. Межпозвонковые диски с дегенеративными изменениями различной степени выраженности, неравномерно уплощены, сигнал от них снижен за счет дегидратации. В сегменте L4L5 определяется начальная дорсальная циркулярная протрузия дисков, выходящая в канал до 1,5–2,0 мм, не вызывающая компрессии окружающих структур. Дуральный мешок расположен обычно. Позвоночный канал не сужен. Корешки «конского хвоста» хорошо дифференцируются, без признаков компрессии.

Заключение. Дегенеративные изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника — остеохондроз с начальной протрузией межпозвонковых дисков сегмента L4L5.

После проведенной терапии с использованием комбинации НПВП и парентерального хондропротектора Алфлутоп на контрольном МРТ визуализируется уменьшение размеров двухсторонней центрально-парамедианной грыжи межпозвонкового диска L4L5 с 4 мм до 1,5–2,0 мм с характеристикой «начальная дорсальная циркулярная протрузия дисков». Объективно состояние пациента улучшилось, выраженность болевого синдрома уменьшилась. Рекомендовано сохранение активного образа жизни с регулярной физической нагрузкой в виде быстрой ходьбы, желательно каждый день не менее часа. При необходимости повтор 20-дневного курса лечения препаратом Алфлутоп в/м через 6 мес.

В заключение необходимо отметить, что индивидуальный подход к пациенту с подтвержденной неспецифической болью в спине абсолютно оправдан и гарантирует практически полное выздоровление при заинтересованности пациента и врача в успехе терапии и применении фармако-терапевтических алгоритмов на основании доказательной медицины.

Литература

1. Данилов А. Б. Боль в спине. Неврология: национальное руководство. Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 180–183.
2. Подчуфарова Е. В., Яхно Н. Н. Боль в спине. Гэотар-Медиа. 2014. 372 с.
3. Low Back Disorders. 3rd Edition With Web Resource: Evidence-Based Prevention and Rehabilitation. 3rd Edition, 2015, 454 P.
4. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. National Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016.
5. Nijls J et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. Pain Physician. 2015 May-Jun; 18 (3): E 333–46.
6. Данилов А. Б. Боль в спине. Неврология, 2019, С. 41–52.
7. Живолупов С. А., Данилов А. Б., Баранцевич Е. Р., Самарцев И. Н., Курушина О. В., Барулин А. Е., Верткин А. Л., Доронина О. Б., Визило Т. Л., Бельская Г. Н., Сергиенко Л. А., Заболотских Н. В., Курганова Ю. И. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. Manage Pain, 2020, № 1, С. 41–48.



АЛФЛУТОП
УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10¹



УМЕНЬШАЕТ боль уже на второй неделе применения²

ЗАМЕДЛЯЕТ прогрессирование остеоартрита³

ВОССТАНАВЛИВАЕТ уровень защитных Рg в слизистой желудка, сниженный на фоне приема НПВП⁴

1. Инструкция по применению медицинского препарата. 2. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004; №4. 3. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014; №52(2): 174-177. DOI: 14412/1995-4484-2014-174-177. 4. Дроздов В.Н. и др. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом // РМЖ. 2019; 12: 74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕКЛАМА РУ П N012210/01



BIOTENOS, 115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, корп. 6,
тел. +7(495)150-24-71

alflutop.ru

ЗдоровьеСуставов.рф

Показатели эффективности и безопасности профилактической терапии мигрени фреманезумабом (Аджови): новые данные

Я. Б. Скиба¹, А. Б. Данилов²

¹ НИИ онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

² Кафедра неврологии ФППОВ, Первый ММГУ им. И. П. Сеченова

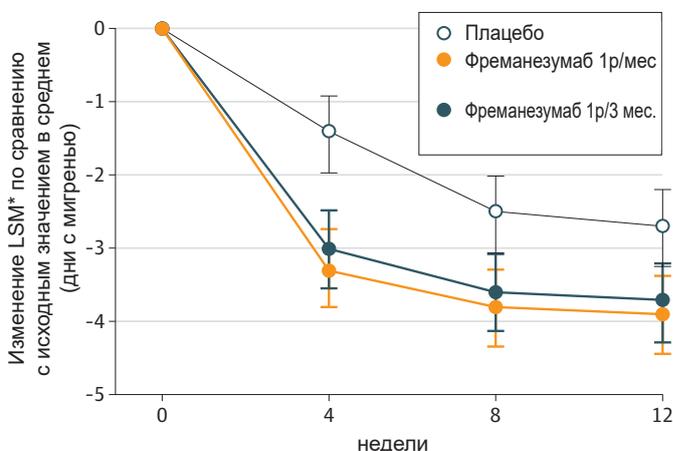
ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время мигрень продолжает рассматриваться как одна из наиболее широко распространенных и социально значимых форм головной боли [1]. С открытием ведущей роли кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP — calcitonin gene-related peptide) при мигрени существенно изменились возможности патогенетически обоснованной профилактической терапии данного заболевания. Фреманезумаб (Аджови), являясь представителем принципиально нового класса препаратов — полностью гуманизированным моноклональным антителом (иммуноглобулин G изотип 2Da), селективно блокирующим обе изоформы лиганда CGRP, ранее продемонстрировал высокие показатели эффективности как у пациентов с эпизодической мигренью (ЭМ), так и пациентов с хронической мигренью (ХМ).

Так например, в исследовании HALO фреманезумаб показал высокие показатели эффективности и высокий профиль безопасности при профилактике ЭМ [2]. В группе пациентов, получавших фреманезумаб 225 мг 1 раз в месяц, отмечалось снижение среднего количества дней с мигренью с 8,9 до 4,9 в месяц (отношение скорректированных средних с доверительным интервалом [ДИ] 95 %, Least squares means (LSM) — 3,7 дней в месяц; $p < 0,001$) через 12 недель после первого введения. В группе пациентов, получавших фреманезумаб 675 мг 1 раз в 3 месяца, также через 12 недель отмечалось статистически значимое снижение числа дней с мигренью с 9,2 до 5,3 в месяц (LSM — 3,4 дней в месяц, $p < 0,001$). При разных режимах дозирования фреманезумаба снижение частоты мигрени было значимо более выраженным

($p < 0,001$) в сравнении в пациентами, получавшими плацебо, где число дней с мигренью снизилось с 9,1 до 6,5 в месяц (LSM — 2,2 дней в месяц) (рис. 1). В исследовании FOCUS, где 61 % включенных пациентов имели ХМ, а одним из критериев включения в исследование была неэффективность ранее проводимой профилактической терапии мигрени 2–4 классами препаратов, также было продемонстрировано преимущество фреманезумаба в сравнении с плацебо по параметру «количество дней с мигренью в месяц» [3].

К настоящему времени опубликованы результаты целого ряда субанализов исследований III фазы, а также результаты длительного применения фрема-



* LSM (Least squares means) — отношение скорректированных средних с доверительным интервалом 95 %.

Рис. 1. Изменение от исходного уровня среднемесячного числа дней с мигренью

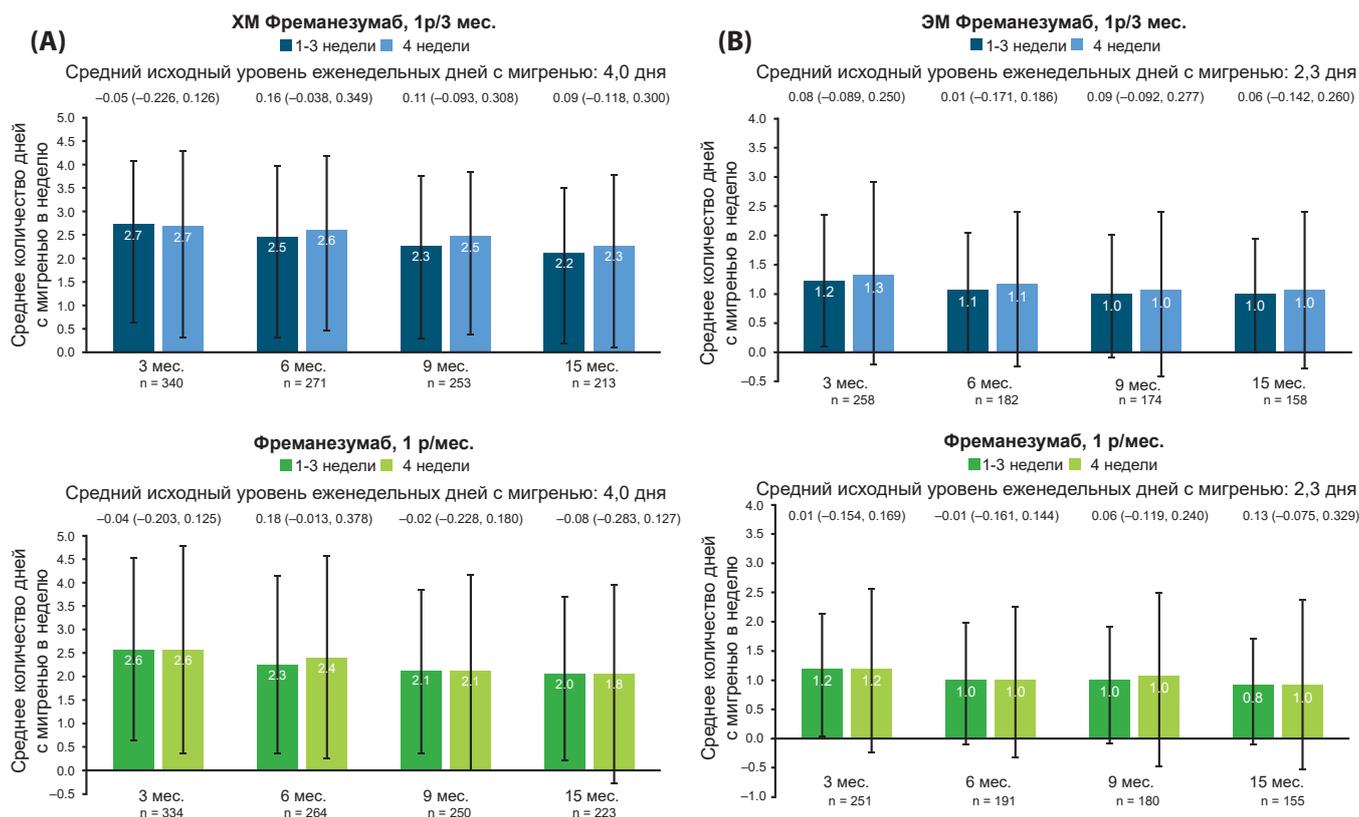


Рис.2. Среднее количество дней с мигренью у пациентов с (А) хронической мигренью (ХМ) или (В) эпизодической мигренью (ЭМ) в течение 1–3 недель и 4 недели после очередного введения фреманезумаба через 3, 6, 9 и 15 месяцев от начала терапии. ^{a,b}Значения над диаграммами — среднее различие (95 % доверительный интервал [ДИ]) между 1–3-й и 4-й неделями. ^bЗначения n — количество пациентов для анализа средних различий между 1–3-й и 4-й неделями.

незумаба и ряд работ, посвященных оценке профиля безопасности данного препарата. Полученные в этих исследованиях данные дополняют результаты ранее проведенных рандомизированных контролируемых исследований, давая возможность оценить высокие показатели эффективности и безопасности фреманезумаба в отдельных когортах пациентов.

ЭФФЕКТ ИСТОЩЕНИЯ ДОЗЫ

«Эффект истощения дозы» можно определить как ухудшение течения головной боли перед приемом следующей дозы профилактического препарата и улучшение после приема следующей дозы. Данный эффект был выявлен у некоторых пациентов, принимающих профилактическую терапию для лечения мигрени в виде препаратов с длинным интервалом дозирования [4]. Учитывая относительно большие интервалы между дозами при обоих режимах дозирования фреманезумаба, важно понимать, наблюдается ли такой эффект между дозами введения препарата. Ответ на этот вопрос дает субанализ, проведенный Andrew M. Blumenfeld et al. (2020) [5]. В проведенный авторами анализ были включены

1890 пациентов, а одной из ключевых конечных точек анализа явился параметр «среднее количество дней с головной болью в неделю» в течение 1–3 недель и 4 недели после очередного введения фреманезумаба через 3, 6, 9 и 15 месяцев от начала терапии (рис. 2). Результаты анализа показали отсутствие эффекта «истощения дозы» при применении фреманезумаба как в режиме дозирования «1 раз в месяц», так и в режиме «1 раз в 3 месяца». Безусловно, отсутствие данного эффекта выгодно выделяет фреманезумаб из ряда других препаратов, при применении которых (например, онаботулотоксин типа А) эффект истощения может наблюдаться в 23 % — 63 % случаев [6, 7].

АБУЗУСНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ (АГБ)

Известно, что пациенты с мигренью имеют наибольший риск развития АГБ в сравнении с другими формами первичной головной боли [8]. В исследовании HALO фактор наличия злоупотребления лекарственными препаратами не являлся критерием исключения из исследования. Именно поэтому, формирование представления о высоких показателях

эффективности фреманезумаба у пациентов, имеющих АГБ, выглядел крайне важным с практической точки зрения. Специально проведенный субанализ исследования HALO как раз и был осуществлен для ответа на вопрос: отличается ли эффективность фреманезумаба у пациентов с хронической мигренью с и без АГБ [9]? Конечными точками анализа явились количество дней с головной болью и количество дней, потребовавших приема анальгетиков. Результаты исследования показали статистически значимое снижение дней с головной болью при применении фреманезумаба в сравнении с плацебо как у пациентов с АГБ ($-2,7 \pm 0,5$ дней для схемы терапии «1 раз в месяц», $p < 0,0001$; $-2,2 \pm 0,5$ дней для схемы терапии «1 раз в 3 месяца или 4 раза в год», $p < 0,0001$), так и без нее ($-1,4 \pm 0,5$ дня для схемы терапии «1 раз в месяц», $p < 0,0017$; $-1,4 \pm 0,5$ дня для схемы терапии «1 раз в 3 месяца или 4 раза в год», $p < 0,0026$). Уменьшение дней, потребовавших приема анальгетиков также статистически значимо снижалось в группе терапии фреманезумабом как при наличии, так и отсутствии АГБ. Таким образом, результаты исследования показали, что фреманезумаб обладает высокими показателями эффективности у пациентов с ХМ вне зависимости от наличия АГБ. Данные результаты выглядят еще более значимыми с учетом того факта, что даже препараты первой линии профилактической терапии ХМ (например, топиромат) имеют значительно худшие результаты эффективности при наличии у пациентов АГБ, чем без нее [10].

С учетом полученных данных, можно предполагать, что отмена абюзного препарата у пациента с ХМ и АГБ может быть не обязательна. Такая тактика может позволить избежать синдрома отмены (учащение приступов головной боли, тошнота, тревога), часто возникающих при отмене абюзного препарата [11], и необходимости проведения терапии «прикрытия» такого состояния (внутривенная гидратация, седативные препараты, глюкокортикостероиды) [12]. Такое предположение возможно и с учетом того факта, что, по всей видимости, отмена абюзного препарата является важной составляющей лечения таких пациентов, но не абсолютной гарантией успешности лечения — в течение года повторное развитие АГБ после проведенной отмены может наблюдаться у 17–43 % пациентов [13].

ДЕПРЕССИЯ

Коморбидная депрессия, наряду с тревогой и нарушением сна, является фактором, способствующим хронизации мигрени, утяжеляя ее течение и ухудшая прогноз, а также негативно влияя на качество жизни пациентов [14–15]. С другой стороны мигрень — один из факторов развития депрессии,

особенно в случае плохого контроля над приступами [16]. Ассоциирована ли терапия фреманезумабом со снижением уровня депрессии среди пациентов, имеющих данную коморбидную патологию перед началом лечения? В проведенном исследовании P. Yeung et al. (2019) было показано статистически значимое снижение уровня депрессии у пациентов с ХМ без АГБ на фоне проводимой терапии фреманезумабом, оцениваемой с помощью анкеты состояния здоровья (PHQ-9) (снижение на $2,6 \pm 0,4$ балла в группе фреманезумаба 675 мг и на $1,6 \pm 0,4$ балла в группе плацебо; $p = 0,015$) [17]. Кроме того, в данном исследовании у пациентов с ХМ как при наличии АГБ, так и без нее, отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни, определявшееся с помощью опросников HIT-6 (влияние головной боли на повседневную активность) и MSQoL (качество жизни при мигрени).

ТРАНСФОРМАЦИЯ ХМ В ЭМ

Насколько реально добиться трансформации ХМ в ЭМ на фоне терапии фреманезумабом? В субанализе, включавшем в себя 867 пациентов с ХМ и проведенном Richard B. Lipton et al. [18], был получен ответ именно на этот вопрос. Результаты исследования показали, что трансформация из ХМ в ЭМ, определявшаяся по параметру «количество дней с головной болью в месяц», статистически значимо чаще наблюдалась в группе пациентов, принимавших фреманезумаб в сравнении с плацебо (53,7 % пациентов при режиме «1 раз в месяц», $p = 0,012$). Также в данном субанализе было показано, что у пациентов с ХМ, ранее имевших опыт лечения топироматом и онаботулинотоксином А, реже удавалось добиться трансформации ХМ в ЭМ. Полученные результаты особо ценны с учетом малого количества данных, имеющихся по данному вопросу. В ряде исследований было показано, что на фоне комплексного лечения трансформация ХМ в ЭМ может составлять 15–26 % [19, 20], что близко к таковым показателям на фоне терапии плацебо в проведенном субанализе. Несмотря на то, что граница между ХМ и ЭМ в определенной степени условна, урежение частоты приступов головной боли само по себе имеет хорошее прогностическое значение с позиции риска развития АГБ [21].

ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЛГОСРОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Исследование по оценке эффективности и безопасности длительной терапии фреманезумабом было опубликовано Peter J. Goadsby et al. (2020) [22]. В исследование было включено 1890 пациентов, страдавших как ЭМ (1100 пациентов), так и ХМ (780 паци-

ентов), которые получали терапию фреманезумабом в течение 1 года. Прежде всего, результаты исследования продемонстрировали значимое снижение количества дней с головной болью через 12 месяцев от начала терапии в сравнении базовым значением вне зависимости от формы мигрени и режима приема препарата спустя 12 месяцев от начала терапии (ХМ и схема терапии «1 раз в 3 месяца» — 7,2 дня; ХМ и схема терапии «1 раз в месяц» — 8,0 дней; ЭМ и схема терапии «1 раз в 3 месяца» — 5,2 дня; ХМ и схема терапии «1 раз в месяц» — 5,1 дня), таким образом подтвердив высокие показатели эффективности фреманезумаба, выявленную в исследованиях III фазы, но уже при длительном курсе терапии.

Наряду с полученными данными о высоких показателях эффективности фреманезумаба, не меньший интерес представляют результаты безопасности (прежде всего, кардиоваскулярные риски и иммуногенность) длительного применения данного препарата. Действительно, вопросы сердечно-сосудистой безопасности и иммуногенности терапии моноклональными антителами к CGRP или его рецептору регулярно возникали в последнее время. Несмотря на выявленное отсутствие повышения рисков развития сердечно-сосудистых событий при проведении II фазы клинических исследований фреманезумаба [23, 24], гипотетические предпосылки, основанные на представлении о роли CGRP в регуляции сосудистого тонуса коронарных артерий и возможных последствий длительной блокады CGRP-опосредованных эффектов [25], существовали и требовали прицельного изучения на практике. Тем показательней, что в течение 12 месяцев применения фреманезумаба ни у одного пациента за период лечения не развились кардиоваскулярные события (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация) [22]. У 42 пациентов (2 % от общей выборки пациентов) отмечались кардиоваскулярные побочные эффекты, которые были представлены, как правило, однократным повышением артериального давления (АД); необходимо дополнить, что данные побочные эффекты наблюдались исключительно у пациентов, уже страдавших артериальной гипертензией на момент начала исследования, и были расценены как не связанные с приемом фреманезумаба. В исследование было включено 169 пациентов, которые имели повышенное значение АД (систолическое АД — выше 140 мм рт. ст), 164 из которых получали антигипертензивную терапию. Среди данной группы пациентов в течение всего исследования средние параметры АД были незначительно ниже на протяжении всего исследования. Два события, развившиеся у пациентов, были расценены как не связанные с проводимой терапией: у 1 пациента, страдавшего онкологическим забо-

леванием, развился тромбоз глубоких вен голени, еще у 1 пациента развился пароксизм фибрилляции предсердий. Полученные данные о высоком профиле кардио-васкулярной безопасности терапии фреманезумабом при длительном применении подтвердили ранее опубликованные данные объединенного анализа результатов III фазы по оценке сердечно-сосудистого риска [26].

Иммуногенность любой биологической терапии находится в фокусе внимания не только врачей и исследователей, но и регуляторных органов [27]. Являясь полностью гуманизированным препаратом, фреманезумаб априори имеет относительно низкие риски (в сравнении с мышиными антителами) иммуногенных реакций [28], однако это утверждено безусловно требовало подтверждения данными исследований. Применительно терапии антителами к CGRP или его рецептору иммуногенность оценивалась в аспектах развития иммуно-опосредованных реакций и оценке наличия аутоантител к терапевтическим антителам (в том числе нейтрализующих антител, способных снижать эффективность проводимой терапии). Так, в ранее упоминавшемся исследовании длительного применения фреманезумаба у 43 пациентов (2,3 % пациентов) вырабатывались антитела к препарату, что не приводило к каким либо клиническим проявлениям [17]. Безусловно, выработка нейтрализующих антител отмечалась при применении всех препаратов данного класса [29], однако при применении других препаратов доля пациентов с образованием аутоантител была выше — например, нейтрализующие антитела при применении эптинезумаба отмечались в 4–10 % случаев [30, 31]. Необходимо добавить, что прямого сравнения по данному показателю между препаратами не проводилось, методики определения аутоантител в разных исследованиях отличалась. Таким образом, профиль безопасности длительной терапии (1 год) оказалась сопоставимой с таковой в исследованиях HALO и FOCUS, а наиболее частыми побочными эффектами являлись кожные реакции. В целом, только 4 % пациентов отказались от дальнейшего лечения из-за низкой эффективности препарата, и 4 % — из-за побочных эффектов. Эти результаты выглядят еще более впечатляющими в сравнении с результатами исследования других препаратов для профилактического лечения мигрени: на фоне терапии топироматом 22,2 % пациентов прекращают лечение из-за побочных эффектов, 8,5 % пациентов — из-за низкой эффективности проводимой терапии [32]. Данные результаты подтверждают высокий профиль безопасности и хорошую переносимость фреманезумаба вне зависимости от наличия приема сопутствующей терапии мигрени препаратами иных классов [17].

ДРУГИЕ ДАННЫЕ

Систематический обзор и мета-анализ, проведенный с использованием метода нейронных сетей, подтвердили наличие наиболее оптимальных параметров эффективности и безопасности именно у режимов дозирования препарата «225 мг 1 раз в месяц» и «675 мг 1 раз в 3 месяца» в сравнении с иными режимами дозирования, которые применялись в ходе дорегистрационных исследований [33].

БЕРЕМЕННОСТЬ

Согласно официальной инструкции к препарату Аджови следует избегать применения данного препарата в ходе беременности [34]. Несмотря на то, что например, в ходе доклинических испытаний не было выявлено дополнительных побочных эффектов у беременных пациенток, имеющих данные безусловно недостаточно, чтобы формировать окончательное суждение. Однако уже в пострегистрционный период были зарегистрированы случаи беременности, в ходе которой пациентки не прерывали проводимую терапию. Именно поэтому R. Nosedá et al. (2021) был проведен анализ случаев применения моноклональных антител к CGRP или его рецептору на фоне беременности, которые были зарегистрированы в базе Всемирной ассоциации здравоохранения [35]. Среди 94 выявленных случаев, в 13,8 % пациентки принимали фреманезумаб. Анализ данных клинических случаев однозначен: авторами не было обнаружено никаких специфических материнских токсических эффектов, врожденных дефектов плода или увеличения количества случаев самопроизвольного аборта. Безусловно, эти данные не отменяют необходимости соблюдать инструкцию к препарату, но в случае незапланированной беременности могут иметь значение при принятии решения о выборе тактики дальнейшего ведения пациенток.

Оценка бремени любого заболевания обычно включает и оценку затрат на проводимое лечение. В этой связи, а так же с учетом относительно высокой цены биологической терапии, интересны данные, полученные в ходе фармако-экономического исследования с применением компьютерного моделирования, проведенного P. Irimia et al. (2020) [36]. Результаты анализа показали, что терапия фреманезумабом позволяет в течение 12 недель сэкономить €469 в сравнении с терапией эринумабом (95 % ДИ; €303 — €674), €268 в сравнении с терапией галканезумабом (95 % ДИ; €171 — €391) и до €1,295 в сравнении с терапией онаботулоксином класса А (95 % ДИ; €835 — €1,893). Авторы исследования связывают полученные результаты в том числе с меньшей частотой побочных реакции и событий, ассоциированных с проводимым лечением, необходимости

обращения за медицинской помощью при терапии фреманезумабом при, в целом, одинаковом профиле безопасности препаратов данной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные новые данные относительно показателей эффективности и безопасности фреманезумаба позволяют формировать более персонализированный подход к проводимой профилактической терапии мигрени. Проведенные исследования позволяют рассматривать фреманезумаб как терапию, обладающую высокими показателями эффективности для пациентов с мигренью вне зависимости от наличия у них АГБ, а также как препарат, который дает шанс полного избавления от приступов мигрени.

В рамках рассмотрения профилактической терапии мигрени у конкретного пациента, целесообразно оценить возможность использования фреманезумаба в качестве препарата первой линии, сопоставив факторы эффективности, безопасности и анамнеза заболевания.

Литература

1. R. C. Burch, D. C. Buse, R. B. Lipton. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurologic Clinics*. vol. 37, no. 4. W.B. Saunders, pp. 631–649, Nov. 01, 2019, doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001.
2. D. W. Dodick et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine a randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 319, no. 19, pp. 1999–2008, May 2018, doi: 10.1001/jama.2018.4853.
3. M. D. Ferrari et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*, vol. 394, no. 10203, pp. 1030–1040, Sep. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4.
4. S. Quintas, D. García-Azorín, P. Heredia, B. Talavera, A. B. Gago-Veiga, Á. L. Guerrero. Wearing off Response to OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: Analysis in a Series of 193 Patients. *Pain Med. (United States)*, vol. 20, no. 9, pp. 1815–1821, Sep. 2019, doi: 10.1093/pm/pny282.
5. A. M. Blumenfeld et al. No 'Wearing-Off Effect' Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long-Term Study. *Headache*, vol. 60, no. 10, pp. 2431–2443, 2020, doi: 10.1111/head.13994.
6. F. A. Khan, A. E. Mohammed, M. Poongkunran, A. Chimakurthy and M. Pepper. Wearing Off Effect of OnabotulinumtoxinA Near the End of Treatment Cycle for Chronic Migraine: A 4-Year Clinical Experience. *Headache*, vol. 60, no. 2, pp. 430–440, Feb. 2020, doi: 10.1111/head.13713.
7. A. Zidan, C. Roe, D. Burke, L. Mejico. OnabotulinumtoxinA wear-off in chronic migraine, observational cohort study. *J. Clin. Neurosci.*, vol. 69, pp. 237–240, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.jocn.2019.07.043.
8. Z. Katsarava, G. Fritsche, M. Muessig, H. C. Diener, V. Limmroth. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*, vol. 57, no. 9, pp. 1694–1698, Nov. 2001, doi: 10.1212/WNL.57.9.1694.
9. S. D. Silberstein, J. M. Cohen, M. J. Seminerio, R. Yang, S. Ashina, Z. Katsarava. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: Subgroup analysis of the HALO CM study. *J. Headache Pain*, vol. 21, no. 1, pp. 1–10, 2020, doi: 10.1186/s10194-020-01173-8.
10. H. C. Diener et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia*, vol. 29, no. 10. SAGE Publications Sage UK:

- London, England, pp. 1021–1027, Oct. 01, 2009, doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01859.x.
11. S. Evers and R. Jensen. Treatment of medication overuse headache - guideline of the EFNS headache panel. *Eur. J. Neurol.*, vol. 18, no. 9, pp. 1115–1121, Sep. 2011, doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x.
 12. I. M. S. Engelstoft, L. N. Carlsen, S. B. Munksgaard, M. Nielsen, R. H. Jensen, L. Bendtsen. Complete withdrawal is the most feasible treatment for medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Eur. J. Pain (United Kingdom)*, vol. 23, no. 6, pp. 1162–1170, Jul. 2019, doi: 10.1002/ejp.1383.
 13. C. C. Chiang, T. J. Schwedt, S. J. Wang, D. W. Dodick. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*, vol. 36, no. 4. SAGE Publications Ltd, pp. 371–386, 2015, doi: 10.1177/0333102415593088.
 14. F. Amoozegar. Depression comorbidity in migraine. *International Review of Psychiatry*, vol. 29, no. 5. Taylor and Francis Ltd, pp. 504–515, Sep. 03, 2017, doi: 10.1080/09540261.2017.1326882.
 15. A. May and L. H. Schulte. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*, vol. 12, no. 8. Nature Publishing Group, pp. 455–464, Aug. 01, 2016, doi: 10.1038/nrneurol.2016.93.
 16. P. M. Rist, M. Schürks, J. E. Buring, T. Kurth. Migraine, headache, and the risk of depression: Prospective cohort study. *Cephalalgia*, vol. 33, no. 12, pp. 1017–1025, Sep. 2013, doi: 10.1177/0333102413483930.
 17. P. Yeung, P. Goadsby, A. Jann, J. Cohen, R. Yang, X. Ning. Long-Term Efficacy of Fremanezumab in Patients With Chronic Migraine With Concomitant Preventive Medication Use (P1.10-008). *Neurology*, vol. 92, no. 15 Supplement, 2019.
 18. R. B. Lipton et al. Reversion From Chronic Migraine to Episodic Migraine in Patients Treated With Fremanezumab: Post Hoc Analysis From HALO CM Study. *Headache*, vol. 60, no. 10, pp. 2444–2453, 2020, doi: 10.1111/head.13997.
 19. A. Ferrari et al. Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine. *Headache*, vol. 47, no. 1, pp. 65–72, Jan. 2007, doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00629.x.
 20. A. Manack, D. C. Buse, D. Serrano, C. C. Turkel, R. B. Lipton. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*, vol. 76, no. 8, pp. 711–718, Feb. 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e31820d8af2.
 21. H. C. Diener et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *The Lancet Neurology*, vol. 18, no. 9. Lancet Publishing Group, pp. 891–902, Sep. 01, 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2.
 22. P. J. Goadsby et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*, vol. 95, no. 18, pp. e2487–e2499, 2020, doi: 10.1212/WNL.0000000000010600.
 23. M. E. Bigal et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.*, vol. 14, no. 11, pp. 1091–1100, Nov. 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00245-8.
 24. M. E. Bigal et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.*, vol. 14, no. 11, pp. 1081–1090, Nov. 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00249-5.
 25. A. MaassenVanDenBrink, J. Meijer, C. M. Villalón, M. D. Ferrari. Wiping Out CGRP: Potential Cardiovascular Risks. *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 37, no. 9. Elsevier Ltd, pp. 779–788, Sep. 01, 2016, doi: 10.1016/j.tips.2016.06.002.
 26. S. J. Nahas et al. Cardiovascular Safety of Fremanezumab in Patients with Episodic and Chronic Migraine: A Pooled Analysis of Phase 3 Studies (4359). *Neurology*, vol. 94, no. 15 Supplement, 2020.
 27. W. H. Boehncke and N. C. Brembilla. Immunogenicity of biologic therapies: causes and consequences. *Expert Review of Clinical Immunology*, vol. 14, no. 6. Taylor and Francis Ltd, pp. 513–523, Jun. 03, 2018, doi: 10.1080/1744666X.2018.1468753.
 28. Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies: Adverse Effects. What Do We Really Know? A Literature Review - *European Medical Journal*. <https://www.emjreviews.com/innovations/article/anti-calcitonin-gene-related-peptide-monoclonal-antibodies-adverse-effects-what-do-we-really-know-a-literature-review/> (accessed Jan. 27, 2021).
 29. J. M. Cohen et al. Immunogenicity of biologic therapies for migraine: a review of current evidence. *Journal of Headache and Pain*, vol. 22, no. 1. BioMed Central Ltd, Dec. 01, 2021, doi: 10.1186/s10194-020-01211-5.
 30. D. W. Dodick et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.*, vol. 13, no. 11, pp. 1100–1107, Nov. 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70209-1.
 31. M. Ashina et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*, vol. 40, no. 3, pp. 241–254, Mar. 2020, doi: 10.1177/0333102420905132.
 32. A. Rapoport, A. Mauskop, H. C. Diener, S. Schwalen, J. Pfeil. Long-term migraine prevention with topiramate: Open-label extension of pivotal trials. *Headache*, vol. 46, no. 7, pp. 1151–1160, Jul. 2006, doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00506.x.
 33. I. H. Huang, P. C. Wu, Y. H. Lee, Y. N. Kang. Optimal treatment strategy of fremanezumab in migraine prevention: a systematic review with network meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–10, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-75602-8.
 34. Фреманезумаб инструкция.pdf. [Online]. Available: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=08b575e1-5ecc-48f4-bed-864e14a592f6&t=.
 35. R. Nosedá, F. Bedussi, C. Gobbi, C. Zecca, A. Ceschi. Safety profile of erenumab, galcanezumab and fremanezumab in pregnancy and lactation: Analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Cephalalgia*, p. 333102420983292, Jan. 2021, doi: 10.1177/0333102420983292.
 36. Pablo Irimia, S. Santos-Lasaosa, L. García Bujalance, L. Ramos Pinazo, D. Rubio-Rodríguez, C. Rubio-Terrés. Cost of fremanezumab, erenumab, galcanezumab and onabotulinumtoxinA associated adverse events, for migraine prophylaxis in Spain. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.*, 2020, doi: 10.1080/14737167.2020.1768850.
 37. D. C. Buse, A. Manack, D. Serrano, C. Turkel, R. B. Lipton. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 81, no. 4, pp. 428–432, 2010, doi: 10.1136/jnnp.2009.192492.

AJO-RU-00128-DOC-02.2021

Статья подготовлена при поддержке

ООО «Тева», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35.

Меньше мигрени.
Больше радостных
моментов!

АДЖОВИ

фреманезумаб

раствор для подкожного
введения, 150 мг/мл



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

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

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

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

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

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

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

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

ОТКРЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТИ
ДЛЯ ДОСТУПНОГО ЗДОРОВЬЯ

teva

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ – ДОСТОИНСТВА УБЕЖДАЮТ



АМПУЛЫ – ЭТО



**3 ВИТАМИНА
БЕЗ ЛИДОКАИНА**



**14 ДНЕЙ
БЕЗ ХОЛОДИЛЬНИКА**



Объем – 2 мл
Наличие упаковок №5 и №10



Наличие упаковок №20 и №60



ТАБЛЕТКИ – ЭТО



**3 ВИТАМИНА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ
ДОЗИРОВКАХ: В1 – 100 МГ,
В6 – 200 МГ, В12 – 0,2 МГ**



ЕВРОПЕЙСКОЕ КАЧЕСТВО ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ



ПРОИЗВЕДЕНО В АВСТРИИ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата

Лекарственная форма и форма выпуска: НЕЙРОМУЛЬТИВИТ раствор для внутримышечного введения (№5,10; РУ ЛП-004102); НЕЙРОМУЛЬТИВИТ® таблетки, покрытые пленочной оболочкой (№20, 60; РУ П №013734/01). **Состав.** 1 ампула (2 мл) содержит: действующие вещества: тиамина гидрохлорид 100,00 мг; пиридоксина гидрохлорид 100,00 мг; цианокобаламин 1,00 мг; 1 таблетка содержит: действующие вещества: тиамина гидрохлорид 100,00 мг; пиридоксина гидрохлорид 200,00 мг; цианокобаламин 0,20 мг. **Фармакологическое действие.** Фармакологическое действие определяется свойствами витаминов, входящих в состав препарата. Тиамин (витамин В₁) в организме человека в результате процессов фосфорилирования превращается в кокарбоксылазу, которая является кофактором многих ферментных реакций. Тиамин играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене. Активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Пиридоксин (витамин В₆) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. В фосфорилированной форме является кофактором в метаболизме аминокислот (декарбоксылирование, переаминирование и др.). Выступает в качестве кофактора важнейших ферментов, действующих в нервных тканях. Участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов, таких как дофамин, норадреналин, адреналин, гистамин и гамма-аминомасляная кислота. Цианокобаламин (витамин В₁₂) необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, а также участвует в ряде биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма – в переносе метильных групп, синтезе нуклеиновых кислот и белка, обмене аминокислот, углеводов, липидов. Оказывает благоприятное влияние на процессы в нервной системе (синтез нуклеиновых кислот и липидный состав цереброзидов и фосфолипидов). Коферментные формы цианокобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин необходимы для репликации и роста клеток. **Показания к применению.** Применяется в комплексной терапии следующих неврологических заболеваний: полинейропатия различной этиологии (диабетическая, алкогольная и др.), межреберная невралгия, невралгия тройничного нерва, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника, шейный синдром, плечелопаточный синдром, поясничный синдром, люмбаго-ишиалгия. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам препарата. Тяжелые и острые формы декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период беременности и грудного вскармливания. Детский возраст. **Способ применения и дозы.** При выраженном болевом синдроме лечение начинают с внутримышечного введения (глубоко) 2 мл препарата, ежедневно в течение 5-10 дней и далее с переходом на более редкие инъекции [2-3 раза в неделю] в течение 2-3 недель. Затем по 1 таблетке 1-3 раза в сутки. Продолжительность курса – по рекомендации врача. **Побочное действие.** НЕЙРОМУЛЬТИВИТ хорошо переносится больными. В единичных случаях могут встречаться тошнота, тахикардия, кожные реакции в виде зуда и крапивницы. **Условия хранения.** Таблетки хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Ампулы хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Для пациентов: допускается хранение препарата при температуре не выше 25 °С в течение 14 дней. В недоступном для детей месте. **Срок годности.** 2 года. **Условия отпуска.** По рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** 000 «Бауш Хелс», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия. **Производитель готовой лекарственной формы, фасовщик, упаковщик:** «Г.Л. Фарма ГмбХ», Индустриштрассе 1, 8502, Ланнах, Австрия.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

RUS-NEU-NMV-NMV-07-2020-2535

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

BAUSCH Health