

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№4/20

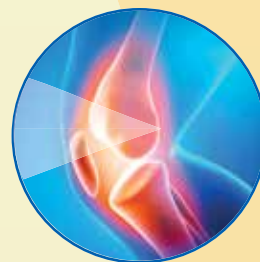
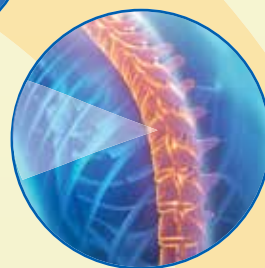
EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

нимесулид **Нимесил**[®]



- ◆ Гранулированная форма* – более быстрый результат^{1, **}
- ◆ Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}
- ◆ Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}
- ◆ Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁶

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca, C. Clin Ther 1986; 118(3):177-82.

2. K.D. Rainsford, Inflammofarmacology 14 (2006):120-137

3. Bianchi M., Brogгинi M., Drugs 2003, 63 Suppl. 1:37-46

4. Barracchini, A. et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)

6. Castellague J., Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил[®]. Показания к применению: острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Нимесил[®] ПН011439/01-070515 с изменениями от 28.08.17 и 05.06.18.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

RU_NIM-10-2019-v1-press. Одобрено 25.10.2019. Срок использования до 25.10.2021.



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№4/20

СОДЕРЖАНИЕ

От редактора

Социальная боль — что это?3
Н. А. Горбачев, Ал. Б. Данилов, А. Б. Данилов

Обзор

Депрессия и боль.8
Matthew J. Bair, Rebecca L. Robinson, Wayne Katon, Kurt Kroenke

Мнение экспертов

Нейронтин оригинальный препарат из группы габапентиноидов. 18
А. Б. Данилов, И. М. Шугурова

Клинические исследования

Обзор правильности применения нимесулида в девяти европейских странах. 24
Silvia Franchi, Franca Heiman, Elena Visentin, Paola Sacerdote

Конференции и конгрессы

Фенотипы боли в спине: мультидоменный подход и алгоритм ведения пациентов 28
А. Б. Данилов

В помощь врачу

«Жизненные навыки, достаток, здоровье и благополучие в последующей жизни» 35
Andrew Steptoe, Jane Wardle

Новые лекарства

Новый состав Терафлекса — Плюс витамины.
Преимущества в терапии пациентов с болью в спине. 44
А. Б. Данилов, И. М. Шугурова

Главный редактор

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

Редакция журнала

Директор 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

Социальная боль — что это?

Н. А. Горбачев, Ал. Б. Данилов, А. Б. Данилов

Кафедра нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

ВВЕДЕНИЕ. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ.

Хорошо известно, что боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное или напоминающее актуальное или потенциальное тканевое повреждение [1]. Из данного определения следует, что тканевое повреждение не является единственной причиной развития боли [2]. Хорошо известно, что психологические факторы, такие как пониженный фон настроения, депрессия, тревога, влияют на болевую перцепцию у пациентов с хронической болью [3, 4]. Кроме того, на течение болевого синдрома влияет окружающая социальная обстановка (уровень социальной поддержки), которая сказывается на страдании больного и снижении его работоспособности [5]. При переживании боли, у человека появляется потребность в сопереживающем лице. При социальном взаимодействии человек воспринимает ощущения окружающих его людей, их мысли, эмоции и ощущения для того, чтобы предвидеть их поведение и реагирование. Одним из таких проявлений эмпатии является восприятие чужой боли. Еще в 2005 году Leary и MacDonald обнаружили, что чувство обиды, боли и горя возникают в результате т. н. «социального повреждения» — угрозы прекращения социального взаимодействия и поддержки. Таким образом вытеснение члена общества, его изоляция, а также переживание им социальных конфликтов и других проблем, приводит к состояниям, похожим на боль [6]. Социальная боль — вид боли, которая возникает в ответ на социальный стимул, а именно на угрозу или потерю социального взаимодействия. Авторы многих исследований выделяют следующие формы социальной боли:

1. Social exclusion
2. Social embarrassment
3. Social rejection

Официального перевода на русский язык этих терминов на сегодняшний день пока нет. Буквально этими терминами обозначают формы социального вытеснения, которые могут вызывать боль [2, 7].

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Говоря о терминологии, необходимо кратко остановиться на уровнях болевого феномена. Еще в 1980 году Loeser выделил несколько уровней болевого феномена:

- 1) Сенсорный
- 2) Собственно болевой
- 3) Переживание боли
- 4) Болевое поведение [8]

По другой классификации, переживание соматической боли включает в себя два уровня: 1) Болевое ощущение, возникающее вследствие поражения периферического анализатора боли;

2) Аффективный уровень (болевого аффект) — переживание дискомфорта и непреодолимое желание прекратить воздействие повреждающего стимула, который часто связан с ощущением боли. Впоследствии появился термин «эмоциональная боль», которая может вызываться любым стимулом, но не тканевым повреждением [2]. При социальной боли выражен аффективный компонент, нежели сенсорный. То есть, переживание превалирует над ощущением [6, 9, 10].

МОЗГОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОЦИАЛЬНОЙ БОЛИ

Социальная боль обусловлена определенными механизмами в головном мозге. К структурам, которые ответственны за эти механизмы, относятся:

1) Миндалевидное тело, которое играет центральную роль в просоциальном поведении в виде эмпатии, межперсонального взаимодействия, опасения и отвращения к ненадежным, неблагоприятным субъектам [11, 12]. Миндалевидное тело связано со многими другими структурами мозга: вентромедиальной префронтальной корой, гипоталамусом, полосатым телом, орбитофронтальной корой, верхней височной бороздой, каудальными и роstralными отделами передней поясной коры, островком, ядрами ствола мозга [13].

2) Дорсомедиальная и медиальная префронтальная кора, задняя поясная извилина, задняя

верхняя височная борозда и др. структуры, связаны с мыслями, чувствами, намерениями, убеждениями и интеллектом [14].

3) Наконец, зеркальные нейроны, которые находятся в задней и передней премоторной коре, нижней лобной извилине, нижней и верхней теменных долях, позволяют проанализировать поведение других для того, чтобы понять их цели, эмоции и действия [15].

Вместе эти структуры формируют т. н. «социальный мозг» [16]. Он позволяет людям создавать и выживать в социуме благодаря достижению двух основополагающих целей:

1) Формирование безопасного социального пространства и связей с другими людьми, которые дружелюбны, полезны, предсказуемы, зависимы, уважающие, доверяющие [17];

2) Формирование «ощущения социальной угрозы», например, конфликт, агрессию, обесценивание, изоляцию, отказ [18].

Клинические исследования в различных группах пациентов с хронической болью

В исследовании Janowski и соавторов (2010) была поставлена цель изучить социальную поддержку, когнитивные установки оценки болезни, а также копинг-стратегии у 115 пациентов с болью в нижней части спины (М/Ж: 59/56, средний возраст — 48,8 лет). В исследовании выявили следующие психосоциальные нарушения у пациентов:

1) Препятствие и вред, которые могут возникнуть из субъективных предположений о болезни;

2) Высокие показатели ограничений в повседневной жизни, связанные с определенными когнитивными установками (избегательный тип поведения);

3) Высокие показатели принятия жизни с болезнью;

4) Множество жалоб, связанных с депрессией;

5) Чувство своей обреченности [19].

Кроме того, было проведено исследование Hawker и соавторов (2006) по изучению стратегий преодоления боли (копинг-стратегий), социальной поддержки при остеоартрите (ОА), в котором приняли участие 717 пациентов (в возрасте 55 лет и старше) с остеоартритом тазобедренного и коленного суставов разной степени выраженности (от умеренного до острого).

Результаты:

1) Чем старше пациенты исследования, тем выше интенсивность боли. Чаще высокая интенсивность боли была выявлена у женщин по сравнению с мужчинами. Кроме того, низкое материальное положение, высокая степень обездвиженности из-за ОА, низкая социальная поддержка, высокая

степень катастрофизации боли, преодоление боли неэффективными (пассивными) стратегиями также связаны с большей интенсивностью боли ($p < 0,0001$).

2) Чем выше была социальная поддержка, тем ниже был уровень катастрофизации боли и степень неэффективных (пассивных) копинг-стратегий, и выше степень эффективных (активных) копинг-стратегий ($p < 0,0001$).

3) Таким образом, социальная поддержка снижает интенсивность боли, а также повышает степень активных копинг-стратегий и снижает степень пассивных копинг-стратегий [20].

В исследовании Holtzman и соавторов (2004) по 73 пациентам (М/Ж = 23 % / 77 %; средний возраст = 56,2 лет; от 24 до 81 лет) с ревматоидным артритом (РА) была поставлена цель изучить копинг-стратегии боли при данном заболевании. Среди пациентов проводился опрос дважды в неделю. Был использован модифицированный опросник оценки здоровья университета Стэнфорда для оценки функциональной обездвиженности из-за ревматоидного артрита. Респондентов спрашивали, что помогло им справиться с болью на фоне артрита. Были получены следующие копинг-стратегии:

1) Когнитивная переустановка представляет собой усилия по положительному восприятию ситуации (например, стратегия социального сравнения — «Я могу представить себе, что в некоторых ситуациях мне лучше, чем другим»; умение в конкретной ситуации видеть хорошее — «стал или вырос хорошим человеком»);

2) Стоическое отчуждение — копинг-стратегия, при которой человек может терпеть боль, не показывая своих чувств («Продолжаю идти, если ничего страшного не случилось», «Стараюсь держать свою боль в себе»);

3) Эмоциональная экспрессия — выразить дистресс в виде гнева, либо вызвать симпатию или понимание окружающих;

4) Решение проблемы — воздействие непосредственно на источник стресса.

По результатам исследования получилось, что выраженная боль при РА была связана с утренней скованностью и низкой двигательной активностью ($p < 0,001$). При этом, удовлетворенность в поддержке приводила, напротив, к высокой двигательной активности ($p < 0,001$) [21].

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СОЦИАЛЬНУЮ БОЛЬ

В двойном, слепом, плацебо-контролируемом исследовании Mischkowski и соавторов (2019) приняли участие 114 студентов из университета Огайо

(48 женщин, средний возраст — 18,8 лет) с целью изучения влияния ацетаминофена (парацетамола) на социальную боль. Участники в случайном порядке получили 1000 мг парацетамола (59 участников) и плацебо (55 человек). Для оценки эмпатии участникам были предложены различные истории с позитивным концом. Парацетамол обладает анальгетическими свойствами в ответ на термическую или электрическую стимуляцию. Было выявлено снижение эмпатии к боли у лиц, принимавших парацетамол. По данным нейровизуализации парацетамол снижает активность тех же участков мозга, которые задействованы, как при соматической, так и при социальной боли: передней поясной коры и передние отделы островка. В соответствии с результатами исследования, выявили, что парацетамол снижает аффективную эмпатию и переживание боли [22].

В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании Slavich и соавторов (2019) изучили, как назначение и ежедневный прием (в течение 21 дня) парацетамола влияет на переживание социальной боли, а также влияние прощения на социальную боль. 42 пациентам (от 18 до 22 лет) назначили 1000 мг парацетамола, плацебо-контролируемой группе — 200 мг калия, и группе, которая не принимала ничего. Для переживания социальной боли испытуемым предлагалась картина, в которой незнакомый человек их обидел [23, 24]. В результате получили, что парацетамол достоверно ($p = 0,003$) снижал социальную боль больше у тех участников, которые простили обидчика, по сравнению с теми, кто обидчика не простил. В плацебо-контролируемой группе и группе, которая ничего не получала, такой зависимости выявлено не было [24].

Было проведено исследование Vach и соавторов (2018) по изучению влияния опиоидной терапии на социальную боль. В исследовании приняли участие 17 пациентов (М/Ж = 16/1; средний возраст — $38,5 \pm 6,5$ лет) с поддерживающей опиоидной терапией (12 принимали метадон, 5 — бупренорфин) длительность терапии — $6,9 \pm 7,2$ лет) и 21 здоровый доброволец (М/Ж = 19/2; средний возраст — $38,2 \pm 8,1$ лет). Пациентам была представлена симуляционная модель социального одобрения и отторжения с проведением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Валидизированная симуляционная модель Cyberball с социальным одобрением, отторжением и нейтральным восприятием в комбинации с болевой или нейтральной температурной стимуляцией при помощи количественного сенсорного тестирования. В чем принцип программного обеспечения Cyberball? По сути, это компьютерная онлайн-игра, во время которой основному участнику сообщается, что он играет

с двумя другими игроками, на самом деле на их месте стоит исследователь. В течение игры, исследуемый должен перекидывать виртуальный мяч другому «игроку», нажав на его имя. Говоря о социальном отторжении или одобрении, имеется в виду определенный тип участия основного игрока с двумя другими «игроками». Исследователь, который управляет виртуальными участниками либо перекидывал мяч основному участнику (одобрение — включение в игру), либо нет (отторжение — игнорирование в игре) [25–28]. После каждого блока Cyberball (отторжение, одобрение и промежуточное состояние) проводилась болевая температурная стимуляция. В результате получили высокие температурные болевые пороги у пациентов, получавших опиоидную терапию ($44,9 \pm 0,8$ °C), по сравнению с группой контроля ($43,5 \pm 2,1$ °C; $p = 0,012$). Также, по результатам фМРТ было установлено, что активация островковой коры, нижней и средней лобной извилин, соматосенсорной коры, нижней теменной извилины, надкраевой и верхней височной извилины происходила более выражено в случае болевой стимуляции у здоровых испытуемых. Во время социального исключения у здоровых испытуемых активировались передние отделы передней поясной коры и незначительно — ее задние отделы, островок, хвостатое ядро и др. структуры мозга, в то время как социальное одобрение было связано с активацией средней и задней поясной коры с двух сторон. При этом у пациентов, принимавших опиаты, выявлено снижение активности этих структур, как при отторжении, так и при одобрении, что свидетельствует о более низкой степени социальной боли и эмпатии по сравнению со здоровыми испытуемыми [27].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РОЛИ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ПРИ БОЛИ

Для анализа и оценки социальных факторов у пациентов существуют специальные опросники и шкалы, которые можно рекомендовать для работы:

1. 12-шкальный опросник оценки межличностной поддержки (Interpersonal Support Evaluation List; ISEL; Cohen, Mermelstein, Kamarck & Hoberman, 1985) [29];
2. Шкала социальной поддержки, связанной с болезнью [19];
3. Опросник принятия хронической боли (Chronic Pain Acceptance Questionnaire);
4. Многосторонний опросник (Multidimensional Pain Inventory) [5];
5. WOC-R; Folkman et al., 1986 [21];
6. Опросник социальной поддержки и боли [30];
7. Опросник психосоциального функционирования [19];
8. Шкала катастрофизации боли [20];

9. Копинг-стратегии (многосторонний опросник Vanderbilt по активным и пассивным копинг-стратегиям; поведенческая шкала копинг-стратегий Gignac) [31];

10. Социальная поддержка (шкала социального взаимодействия Lubben; ENRICH Social Support Instrument) [32];

11. Шкала боли (RAND-36 1.0) [33].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Существует немного исследований, посвященных проблеме лечения социальной боли. Безусловно, при анализе социальных аспектов боли необходимо, в первую очередь, оценивать уровень социальной поддержки. Поэтому важно уделить внимание нелекарственным подходам терапии социальной боли. К таким подходам относятся:

1. Психотерапия: когнитивно-поведенческая терапия и динамическая психотерапия показали свою эффективность в отношении дистресса, депрессии и катастрофизации [7, 34];

2. Социальная поддержка [20].

Следует сказать, что также мало исследований посвящено лекарственной терапии социальной боли. Лишь те немногие исследования, которые посвящены фармакотерапии социальной боли, связаны с исследованием парацетамола и опиоидных анальгетиков. Поэтому важно проводить дальнейшие исследования по фармакотерапии социальной боли для подтверждения или опровержения данных проведенных исследований [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, важно отметить, что социальная боль — относительно новый и непривычный термин для российского исследователя и клинициста. Наверно рано говорить о социальной боли, как о самостоятельной форме или типе. Появление этого термина, на наш взгляд, скорее связано с желанием исследователей обратить внимание на социальные аспекты у пациентов с хронической болью, их значимость в патогенезе особенно хронической боли. В настоящем обзоре мы постарались обратить внимание на роль социальных факторов в патогенезе хронической боли, возможности их клинической оценки и подходах к терапии.

Биопсихосоциальная концепция боли является фундаментальной для работы с пациентами с хронической болью. Основная идея заключается в анализе и понимании роли различных факторов в патогенезе боли (генетических, биомеханических, гормональных, психологических, когнитивных, социальных и др.) у каждого больного. В таком случае можно рассчитывать на персонализированную программу

реабилитации этих пациентов. Нам представляется, что более внимательное и серьезное отношение врачей к социальным аспектам у пациентов с хронической болью несомненно улучшит результаты терапии.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ОБЗОРА

— Социальная боль возникает в ситуации социальных затруднений, конфликтов, в результате которых наблюдается отчуждение, изоляция;

— Социальная боль сродни эмоционально-аффективному уровню болевого феномена и менее связана с сенсорным уровнем;

— Определены зоны головного мозга, активность которых связана с возникновением боли в момент социальных ситуаций позитивного и негативного характера;

— С точки зрения биопсихосоциальной концепции изучения боли, социальные аспекты труднее всего оценить на приеме врача;

— Важность социальной поддержки — ключевой маркер в понимании генеза развития и динамики течения хронического болевого синдрома;

— Помимо клинико-диагностических аспектов, важно определить и исследовать фармакотерапию и ее влияние на социальную боль (например, парацетамола);

— Актуальным для клинициста остается вопрос лечения, как фармакотерапия, так и нелекарственная терапия.

Литература

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161 (9):1976–82.
2. MacDonald G. Social pain and hurt feelings. *Cambridge Handbook Personal Psychol* (Cambridge Handbooks Psychol pp 541–555) Cambridge Cambridge Univ Press [Internet]. 2009;541–55. Available from: <https://doi.org/10.1037/a0023470>
3. Montoya P, Larbig W, Braun C, Preissl H, Birbaumer N. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004;50 (12):4035–44. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.20660>
4. Michaelides A, Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med* [Internet]. 2019;131 (7):438–44. Available from: <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1663705>
5. McCracken LM. Social context and acceptance of chronic pain: The role of solicitous and punishing responses. *Pain* [Internet]. 2004;113 (1–2):155–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.10.004>
6. MacDonald G, Leary MR. Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychol Bull* [Internet]. 2005;131 (2):202–23. Available from: <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.2.202>
7. Laneri D, Krach S, Paulus FM, Kanske P, Schuster V, Sommer J, et al. Mindfulness meditation regulates anterior insula activity during empathy for social pain. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2017;38 (8):4034–46. Available from: <https://doi.org/10.1002/hbm.23646>
8. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. Голубева В. Л. 2010;10–1.
9. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* (80-) [Internet]. 2003;302 (5643):290–2. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1089134>
10. Eisenberger N. Understanding the moderators of physical and emotional pain: A neural systems-based approach. *Psychol Inq* [Internet]. 2008;19 (3–4):189–95. Available from: <https://doi.org/10.1080/10478400802608855>

11. Bickart KC, Dickerson BC, Barrett LF. The amygdala as a hub in brain networks that support social life. *Neuropsychologia* [Internet]. 2014;63:235–48. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.08.013>
12. Decety J. The neural pathways, development and functions of empathy. *Curr Opin Behav Sci* [Internet]. 2015;3:1–6. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.cobeha.2014.12.001>
13. Slavich GM. Social Safety Theory: A Biologically Based Evolutionary Perspective on Life Stress, Health, and Behavior. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2020;16:265–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
14. Frith CD, Frith U. The Neural Basis of Mentalizing. *Neuron* [Internet]. 2006;50 (4):531–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.05.001>
15. Rizzolatti G, Sinigaglia C. The mirror mechanism: A basic principle of brain function. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2016;17 (12):757–65. Available from: <http://doi.org/10.1038/nrn.2016.135>
16. Dunbar RIM, Shultz S. Evolution in the social brain. *Science* (80-) [Internet]. 2007;317 (5843):1344–7. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1145463>
17. Fiske ST, Cuddy AJC, Glick P. Universal dimensions of social cognition: warmth and competence. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2007;11 (2):77–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.11.005>
18. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* [Internet]. 2014;140 (3):774–815. Available from: <https://doi.org/10.1037/a0035302>
19. Janowski K, Steuden S, Kuryłowicz J. Factors accounting for psychosocial functioning in patients with low back pain. *Eur Spine J* [Internet]. 2010;19 (4):613–23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00586-009-1151-1>
20. Hawker GA, Gignac MAM, Badley EM, Davis A, Gordon A, Romans S. Pain Attitudes, Pain Coping, Social Support and Self-Reported Pain in Osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2006;14:7. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(07\)60672-4](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(07)60672-4)
21. Holtzman S, Newth S, Delongis A. The role of social support in coping with daily pain among patients with rheumatoid arthritis. *J Health Psychol* [Internet]. 2004;9 (5):677–95. Available from: <https://doi.org/10.1177/1359105304045381>
22. Mischkowski D, Crocker J, Way BM. A social analgesic? Acetaminophen (paracetamol) reduces positive empathy. *Front Psychol* [Internet]. 2019;10:1–8. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00538>
23. Brown RP, Phillips A. Letting bygones be bygones: Further evidence for the validity of the Tendency to Forgive scale. *Pers Individ Dif* [Internet]. 2005;38 (3):627–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.paid.2004.05.017>
24. Slavich GM, Shields GS, Deal BD, Gregory A, Toussaint LL. Alleviating Social Pain: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Forgiveness and Acetaminophen. *Ann Behav Med* [Internet]. 2019;53 (12):1045–54. Available from: <https://doi.org/10.1093/abm/kaz015>
25. Williams KD, Blair J. Cyberball: A program for use in research on interpersonal ostracism and acceptance. *J Behav Res Methods* [Internet]. 2006;38 (1):174–80. Available from: <https://doi.org/10.3758/BF03192765>
26. Domsalla M, Koppe G, Niedtfeld I, Vollstädt-Klein S, Schmahl C, Bohus M, et al. Cerebral processing of social rejection in patients with borderline personality disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci* [Internet]. 2014;9 (11):1789–97. Available from: <https://doi.org/10.1093/scan/nst176>
27. Bach P, Frischknecht U, Bungert M, Karl D, Vollmert C, Vollstädt-Klein S, et al. Effects of social exclusion and physical pain in chronic opioid maintenance treatment: fMRI correlates. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2018;29 (2):291–305. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1109>
28. Zadro L, Williams KD, Richardson R. How low can you go? Ostracism by a computer is sufficient to lower self-reported levels of belonging, control, self-esteem, and meaningful existence. *J Exp Soc Psychol* [Internet]. 2004;40 (4):560–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2003.11.006>
29. Cohen S, Mermelstein R, Kamarck T, Hoberman HM. Measuring the functional components of social support. *Soc Support Theory, Res Appl* [Internet]. 1985;73–94. Available from: https://doi.org/10.1007/978-94-009-5115-0_5
30. Lugt CMC Van Der, Rollman A, Naeije M, Lobbezoo F, Visscher CM. Chapter 3 Social support in chronic pain: development and preliminary psychometric assessment of a new instrument. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2011.02269.x>
31. Snow-Turek AL, Norris MP, Tan G. Active and passive coping strategies in chronic pain patients. *Pain* [Internet]. 1996;64 (3):455–62. Available from: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00190-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00190-5)
32. Mitchell PH, Powell L, Blumenthal J, Norton J, Ironson G, Pitula CR, et al. A short social support measure for patients recovering from myocardial infarction: The ENRICH Social Support Inventory. *J Cardiopulm Rehabil* [Internet]. 2003;23 (6):398–403. Available from: <https://doi.org/10.1097/00008483-200311000-00001>
33. Hughes S, Jaremka LM, Alfano CM, Glaser R, Povoski SP, Lipari AM, et al. Social support predicts inflammation, pain, and depressive symptoms: Longitudinal relationships among breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2014;42:38–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.12.016>
34. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, et al. Pain and Depression: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry* [Internet]. 2018;26 (6):352–63. Available from: <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000198>
35. Mischkowski D, Crocker J, Way BM. From painkiller to empathy killer: Acetaminophen (paracetamol) reduces empathy for pain. *Soc Cogn Affect Neurosci* [Internet]. 2016;11 (9):1345–53. Available from: <https://doi.org/10.1093/scan/nsw057>

Депрессия и боль

(Реферативный перевод)

Обзор литературы

Matthew J. Bair, MD, MS; Rebecca L. Robinson, MS; Wayne Katon, MD; Kurt Kroenke, MD

Arch Intern Med. 2003;163:2433–2445

Так как депрессия и болевые синдромы часто сопутствуют друг другу, в этом обзоре литературы представлены данные о распространенности обоих состояний, влиянии сопутствующих заболеваний на диагноз, клинические исходы и лечение. Распространенность боли в когортах с депрессией и депрессии в когортах с болью выше, чем при оценке этих состояний по отдельности. Наличие боли отрицательно сказывается на выявлении и лечении депрессии. Боль от умеренной до выраженной степени, нарушающая функцию и/или плохо поддающаяся лечению, связана с большим количеством симптомов депрессии и худшим исходом (в частности, более низким качеством жизни, снижением работоспособности и большим использованием ресурсов здравоохранения). Сходным образом депрессия у пациентов с болью связана с увеличением числа жалоб на боль и более выраженным ухудшением. Депрессия и боль имеют общие биологические пути и нейромедиаторы, что имеет значение для одновременного лечения обоих состояний. Для улучшения результатов необходима модель, включающая оценку и лечение депрессии и боли одновременно.

По отдельности симптомы депрессии и боли представляют собой очень распространенные состояния, с которыми сталкиваются как терапевты, так и врачи-специалисты. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность симптомов боли на протяжении жизни (например, боли в суставах, в спине, головной боли, боли в груди, руках или ногах, а также боли в животе) варьирует от 24 до 37 % [1], и что физические симптомы, такие как боль, являются ведущей причиной обращения пациентов за медицинской помощью [2, 3]. Большое депрессивное расстройство — также распространенное явление, частота которого среди пациентов, обращающихся за первичной медицинской помощью, составляет от 5 до 10 % [4]. Это подчеркивает истинное значение депрессии, так как существует много людей с депрессивными симптомами, не вполне соответствующими диагностическим критериям

большого депрессивного расстройства, описанным в пятом издании Диагностического и статистического руководства по ментальным заболеваниям Американской Психиатрической Ассоциации. Депрессия стала четвертой по частоте причиной нетрудоспособности во всем мире, и прогнозируется, что в будущем эта проблема еще увеличится [3].

Появляется все больше публикаций, посвященных взаимодействию между симптомами депрессии и боли. Некоторые авторы называют это взаимодействие синдромом депрессии-боли [6] или диадой депрессии-боли, что подразумевает, что эти состояния часто сопутствуют друг другу, отвечают на сходное лечение, усугубляют друг друга и имеют общие биологические пути и нейромедиаторы [7, 8]. У пациентов с депрессией часто присутствует сложный набор перекрывающихся симптомов, включая эмоциональные и физические жалобы. Физические жалобы обычно включают боль, необъясненную с медицинской точки зрения [5]. Хотя обычно понимают, что депрессия и болезненные симптомы являются распространенными сопутствующими состояниями и что их сочетание дороже в лечении и более инвалидизирующее, чем каждое из состояний по отдельности, их взаимодействие полностью не понято. Понимание этой зависимости стало еще важнее, учитывая, что врачи-терапевты, оказывающие первичную помощь, не могут правильно диагностировать как минимум 50 % случаев большого депрессивного расстройства [10], и как минимум 2 исследования показали, что у пациентов с депрессией и физическими симптомами, такими как боль, вероятность неправильного диагноза особенно высока [11, 12]. У пациентов с депрессией значительно больше необъясненных физических симптомов, таких как боль и утомляемость, и они используют больше ресурсов здравоохранения, чем пациенты без депрессии. Объединенная комиссия по аккредитации учреждений здравоохранения снова подчеркивает, что боль следует считать пятым важным показателем жизнедеятельности, а Управление здравоохранения вете-

ранов выделяет важность лучшего понимания связи между депрессией и болью, вероятно, взаимных.

Настоящий обзор посвящен следующим 6 вопросам: (1) какова распространенность симптомов боли у пациентов с депрессией и, наоборот, распространенность депрессии у пациентов с жалобами на боль? (2) Влияет ли наличие боли на способность врача распознать и лечить депрессию? (3) Влияет ли наличие боли на исходы депрессии, такие как функциональные ограничения, качество жизни, расходы на здравоохранение и использование его ресурсов, а также эффективность лечения? (4) Влияет ли наличие депрессии на эти же клинические параметры у пациентов, получающих лечение в связи с болью? (5) Эффективно ли лечение болезненных симптомов и сопутствующей депрессии антидепрессантами? и (6) Какие существуют общие биологические пути и каково значение этого для выбора лечения, если боль и депрессия сопутствуют друг другу?

КАКОВА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИЕЙ?

Чтобы оценить распространенность симптомов депрессии и боли, проведен обзор литературы, основываясь на том, поступили ли пациенты с депрессией и в последующем прошли обследование в связи с болью (14 статей), либо пациенты с болезненными состояниями обследовались на депрессию (42 статьи). Найдено 14 исследований [6, 21–33], посвященных распространенности симптомов боли у пациентов с депрессией. Распространенность боли варьировала от 15 до 100 % (средняя распространенность 65 %). Большинство исследований были неконтролируемыми и проводились на базе психиатрических учреждений. Всего в трех исследованиях [6, 24–29] участвовали пациенты, обратившиеся за первичной медицинской помощью, а для 2 набрали добровольцев [23, 32]. На распространенность, по-видимому, не влияют условия исследования, так как распространенность в исследованиях на базе учреждений, оказывающих психиатрическую и первичную медицинскую помощь, не различается. Размеры выборок были умеренными, от 16 до 573 пациентов (среднее 137). Боль оценивали главным образом при клиническом интервью, либо пациент, жалующийся на боль, оценивал ее самостоятельно. Определение болезненного состояния, локализации и длительности боли значительно различались в разных исследованиях. Для оценки депрессии использовалось несколько шкал.

Крупное долговременное когортное исследование показало, что симптомы депрессии позволяют прогнозировать эпизоды боли в поясничной

области, шее и плечевом поясе, а также симптомы нарушения костно-мышечной системы в будущем, в сравнении с пациентами без симптомов депрессии в исходный момент [34]. Еще одно исследование показало, что у индивидов с симптомами депрессии вероятность боли в поясничной области более чем вдвое выше, чем при отсутствии симптомов депрессии [33]. Кроме того пациенты с депрессией, обращающиеся за первичной медицинской помощью, часто имеют конкретные жалобы на головную боль, боль в животе, боль в суставах и груди [23, 36], это же относится к постояльцам домов престарелых [37].

КАКОВА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ОТ БОЛИ?

В нескольких обзорах [38–42] изучалась распространенность большого депрессивного расстройства у пациентов с болями. Проанализировано 42 исследования [6, 36, 43–82], найденных при поиске литературы.

Средняя (диапазон) распространенность сопутствующего большого депрессивного расстройства у пациентов, страдающих от боли, в зависимости от условий проведения исследования выглядит следующим образом: 52 % (1,5–100 %) в клиниках, специализирующихся на боли, или амбулаторных программах для таких пациентов; 38 % (6–64 %) в психиатрических клиниках или консультациях; 56 % (21–89 %) в ортопедических или ревматологических клиниках (за исключением исследований, посвященных фибромиалгии или ревматоидному артриту); 85 % (35–100 %) в стоматологических клиниках, когда исследования были посвящены лицевой боли; 13 % (12–17 %) в гинекологических клиниках, когда исследования были посвящены боли в тазовой области после лапароскопии; 18 % (4,7–22 %) при популяционных исследованиях; и 27 % (5,9–46 %) в клиниках, оказывающих первичную помощь. В дополнение к распространенности на момент проведения исследований, перечисленной в таблице 2, в двух исследованиях [34, 73] также сообщается о распространенности большого депрессивного расстройства у пациентов, страдающих от боли, на протяжении жизни. Частота депрессии повысилась с 12 % до 32 % [73] и с 32,4 % до 56,8 % [54], соответственно. Если учитывать этиологию боли, в исследованиях более определенных болезненных нарушений (например, периферическая невропатия) сообщается о меньшей распространенности депрессии, чем в исследованиях боли, необъясненной с медицинской точки зрения [61].

Для диагностики депрессии использовался ряд инструментов, включая шкалу оценки депрессии

Бека, шкалу Центра эпидемиологических исследований депрессии, оценку на наличие ментальных состояний в условиях первичной медицинской помощи, гериатрическую шкалу депрессии, критерии Фейгнера и проверочный список симптомов Хопкинса. Боль оценивали главным образом с помощью клинического интервью или различных анкет. Значительные различия в распространенности, вероятно, связаны с различиями в диагностических критериях депрессии, исследованных болезненных состояний, плане исследований и исследованных популяциях.

В нескольких исследованиях сообщается о связи между депрессией и болью, в частности, о том, как риск депрессии повышается в зависимости от различных аспектов ухудшения боли (например, частоты, тяжести, длительности и количества симптомов). У пациентов с несколькими болезненными симптомами (например, болью в спине, головной болью, болью в животе, груди и лицевой болью) вероятность депрессии в 3–5 раз выше, чем у пациентов без боли [81], и симптомы боли повышают риск сопутствующей депрессии как минимум вдвое [83]. Кроме того, популяционное исследование показало, что пациенты с хронической болью (определяемой как боль, присутствующая большинство дней на протяжении как минимум 1 месяца), в 3 раза чаще соответствуют критериям депрессии, чем пациенты без хронической боли [80]. Связь между депрессией и болью становится сильнее по мере увеличения тяжести любого из состояний. Например, по мере усиления боли распространенность депрессивных симптомов и диагнозов депрессии растет [73, 77, 84]. Подобным образом, по мере повышения тяжести симптомов депрессии, жалобы на боль появляются чаще [81].

В соответствии с данными пациентов, обращающихся за первичной медицинской помощью [36], жалобы на несколько симптомов боли одновременно повышают вероятность депрессии [38], в частности, у пациентов с двумя или более жалобами на боль вероятность депрессии в 6 раз выше, а у пациентов с тремя или более жалобами на боль вероятность соответствия критериям депрессии в 8 раз выше, чем при отсутствии боли [10]. Кроме того, повышение частоты эпизодов боли [83] и их большая длительность также связаны с депрессией. Международное исследование показало, что у пациентов с болями, длящимися более 6 месяцев, вероятность депрессивного расстройства более чем в 4 раза выше, чем у пациентов без хронической боли [86]. Наиболее сильная связь с развитием депрессии в последующем отмечена при длительных болезненных нарушениях, включая боль в поясничной области и мигрень [87].

ВЛИЯЕТ ЛИ НАЛИЧИЕ БОЛИ НА СПОСОБНОСТЬ ВРАЧА РАСПОЗНАТЬ И ЛЕЧИТЬ ДЕПРЕССИЮ?

Авторы 14 исследований попытались установить, влияет ли наличие боли на способность распознать депрессию. В исследованиях депрессии без учета боли как минимум у половины пациентов с большим депрессивным расстройством депрессия не была правильно диагностирована в условиях первичной медицинской помощи и, следовательно, не назначено лечение [11, 88]. Хотя в эту проблему вносят вклад многие факторы, наиболее распространенные причины связаны с тем, как заболевание проявляется. В «типичных» проявлениях депрессии в условиях первичной медицинской помощи преобладают физические (соматические) жалобы, в противоположность психологическим жалобам. Более 50 % пациентов с депрессией жалуется только на соматические симптомы [11, 12, 24, 89–92] и как минимум 60 % этих соматических жалоб связано с болью [23, 24, 36, 93]. Таким образом, пациенты с депрессией в условиях первичной медицинской помощи чаще жалуются на различные болезненные симптомы, чем на подавленное настроение или ангедонию. Физические (или соматические) симптомы депрессии, в частности, утомляемость, бессонница и жалобы на боль, у пациентов с депрессией более многочисленны, часто неспецифичны [91, 94] и часто не связаны с известным органическим патологическим процессом [3].

Физические жалобы пациента (и выраженность болезненных симптомов) мешают распознать депрессию в условиях первичной медицинской помощи. С увеличением числа физических жалоб способность к распознаванию депрессии снижается [11, 12], так как пациенты и ведущие их врачи (по меньшей мере в начале) часто связывают эти симптомы с основным физическим заболеванием, а не депрессивным расстройством. Предыдущая работа показала, что если бы всех обратившихся за первичной медицинской помощью пациентов с различными болезненными состояниями (например, боль в животе, головная боль, боль в суставах и спине) обследовали на наличие депрессии, 60 % ранее не выявленных случаев депрессии могли бы быть диагностированы [53]. У пациентов с несколькими физическими жалобами при поступлении, включая неспецифическую костно-мышечную боль и боль в спине, было больше основных депрессивных симптомов [96]. Кроме того, у пациентов с соматическими жалобами выше вероятность субклинической и более легкой депрессии, которую сложнее распознать: более легкие случаи депрессии труднее выявить, чем более тяжелые и явные случаи, и пациенты с более легким течением

чаще попадают к врачам-терапевтам, чем к психиатрам.

Небольшое число исследований было посвящено тому, каким образом боль играет роль в вопросах лечения депрессии. Например, пациенты часто приписывают свои болезненные физические симптомы основному физическому заболеванию и хотят получить облегчение боли. Медицинские работники часто принимают просьбы пациента об обезболивании, при этом пренебрегая лечением лежащей в основе депрессии. Fritzsche et al. [97] отметили, что пациенты с депрессией и болью, заболевание которых не относили на счет психологических причин, получали меньше психосоциальных мер, исходы у них были хуже, кроме того, они получали больше лекарств и физиотерапии.

Только в более старых исследованиях оценивалось, каким образом боль влияла на конкретные практики лечения пациентов с депрессией. Например, в выборке пациентов с депрессией и хронической болью опиоидные анальгетики назначались чаще антидепрессантов [48], а у пациентов с хронической болью и депрессией или без не было различий в применении седативных препаратов и антидепрессантов [48]. Как результат, пациенты с хронической болью подвергаются риску избыточного применения лекарств, нежелательных явлений лекарств и зависимости от наркотических обезболивающих и/или бензодиазепина [99, 100].

ВЛИЯЕТ ЛИ НАЛИЧИЕ БОЛИ НА ИСХОДЫ ДЕПРЕССИИ?

Параметры оценки включали тяжесть депрессии и вторичные меры, такие как функциональное состояние, качество жизни, стоимость лечения и использование ресурсов здравоохранения, а также эффективность лечения. К сожалению, большинство исследований депрессии и боли были единовременными без длительного наблюдения, либо оценивали прогностическое значение депрессии как показателя неблагоприятных исходов болезненных состояний. Число исследований, посвященных конкретно влиянию боли на исходы депрессии, относительно мало. Большую часть работы в этой области провели Von Korff et al. [81], показавшие, что наличие до 5 разных жалоб на боль (боль в животе, головная боль, боль в спине, боль в груди и лицевая боль) связано с усилением симптомов депрессии. Дальнейшее исследование показало, что прогрессивное ухудшение боли связано с неблагоприятными исходами депрессии, включая более тяжелую депрессию, увеличение функциональных ограничений, связанных с болью, ухудшение здоровья по собственной оценке, увеличение безработицы, более частое применение опиоидных

анальгетиков и более частые обращения к врачу в связи с болью (оценка в исходный момент и через 1 год) [101]. Прогностическими показателями тяжести депрессии также были препятствия для повседневной деятельности из-за боли, количество дней с болью (на протяжении 6 месяцев) и диффузность боли (или количество болезненных мест) [102]. Боль в спине без улучшения при кратковременном (7 недель) и долгосрочном (2 года) наблюдении сопровождалась значительно большим числом депрессивных симптомов и хронической депрессией по сравнению со случаями, когда боль в спине уменьшилась [101, 103, 104]. В долгосрочной перспективе уменьшение болезненных симптомов сопровождалось снижением симптомов депрессии до почти нормы [81].

Оценка по изменениям физических симптомов, психиатрических симптомов и функциональных результатов показала лучшие исходы депрессии у пациентов без болезненных физических симптомов [103]. В выборке из 217 пациентов с депрессией участники испытывали боль более половины времени на протяжении 3-месячного периода, что привело к ограничению обычной деятельности в течение 16 дней, пропуску школы или работы в течение 4 дней и как минимум 1 обращению к терапевту или медсестре [106]. Ретроспективные исследования дают основания полагать, что пациенты с депрессией значительно чаще обращаются к врачам, чаще пользуются телефонными консультациями и госпитализируются в связи с симптомами, связанными с болью, на протяжении нескольких месяцев до постановки диагноза депрессии [107, 108]. Популяционное исследование обнаружило, что люди с депрессией и сопутствующей болью на 20 % чаще обращались за медицинской помощью, и общая стоимость их лечения была выше, чем у пациентов с депрессией, но без боли [109]. Хотя некоторые исследования дают основания полагать, что сопутствующая боль в поясничной области не ухудшает ответ пациентов с депрессией на терапию антидепрессантами и когнитивно-поведенческую терапию (в частности, при оценке по снижению числа симптомов депрессии), очень мало известно о том, осложняет ли боль исходы депрессии и каким образом [110, 111]. Bair et al. [21] предполагают, что наличие боли снижает эффективность антидепрессантной терапии через 12 недель по результатам оценки депрессии и других показателей качества жизни, однако для более точной оценки необходимо больше проспективных исследований.

Целью лечения депрессии является полное разрешение симптомов или ремиссия. Устойчивые физические симптомы у пациентов с депрессией могут помешать ремиссии депрессии. В настоящее время до 70 % пациентов отвечает на лечение, но добиться

полного разрешения эмоциональных и физических симптомов не удается [112, 113]. Недавнее клиническое исследование [114] обнаружило, что у 76 % пациентов с депрессией и сохранившимися симптомами развился рецидив в течение 10 месяцев, несмотря на правильное выполнение рекомендаций по лечению. Из этих пациентов с длительно сохраняющимися симптомами у 94 % были физические жалобы от легкой до умеренной степени [114].

ВЛИЯЕТ ЛИ НАЛИЧИЕ ДЕПРЕССИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ В СВЯЗИ С БОЛЬЮ?

Проанализировано 22 исследования (*Источники 34, 35, 55, 67, 76, 77, 82, 89, 103, 115–127*), посвященных влиянию депрессии или депрессивных симптомов на исходы у пациентов с болью. 10 исследований были проведены на базе учреждений, организующих медицинское обслуживание или других учреждений первичной медицинской помощи, 6 — на базе клиник, специализирующихся на боли, или других специализированных учреждений, 4 были популяционными, 1 проведено на рабочем месте и 1 — на хирургических пациентах. Наиболее распространенным изученным болезненным состоянием была боль в поясничной области. Депрессия была связана с рядом неблагоприятных исходов болезненных нарушений и худшим прогнозом. Пациенты с болью и сопутствующей депрессией имели больше жалоб на боль [85], испытывали более интенсивную боль [77], более выраженное усиление болезненных симптомов [82] и страдали от боли более длительное время [116]. К сожалению, у пациентов с обоими нарушениями была выше вероятность устойчивой боли [116, 120, 123, 125] и отсутствия улучшений [120]. Присутствие депрессии позволяло прогнозировать эпизоды боли в последующем, например, боли в поясничной области, груди, головной боли и костно-мышечных болей [34, 35, 124, 127].

Функциональные ограничения (например, подвижности, активности) и связанная с этим нетрудоспособность, например, дни, проведенные в постели и госпитализации, были более выраженными у пациентов с болью и депрессией [77–82, 85, 116, 117]. Сходным образом, депрессия и боль вызывали аддитивное ухудшение в общественной жизни [76, 82], приводили к повышению безработицы [42, 35, 67, 118] и снижали удовлетворенность пациентов [103]. Engel et al. [119] показали, что усиление симптомов депрессии у пациентов с болью в поясничной области также повышало использование ресурсов здравоохранения. Более выраженные симптомы депрессии были связаны с учащением обращений за первичной медицинской помощью в связи с бо-

лями в спине, большим количеством рентгеновских снимков по причине болей в спине, более частым назначением обезболивающих препаратов и большей стоимостью лечения в целом [89]. «Неблагоприятные исходы» отмечены при кратковременном (7 недель) и долговременном (1 год) наблюдении [103]. Хирургические пациенты с более высокими предоперационными оценками депрессии испытывали более сильную послеоперационную боль [126].

Некоторые исследования [33, 116] и обзор литературы Linton [128] дают основания полагать, что депрессия влияет на исход лечения пациентов с болью сильнее других клинических факторов, в частности, на функциональные нарушения, и что пренебрежение лечением депрессии ответственно за некоторые случаи неэффективного лечения болезненных состояний [38, 52]. У пациентов с депрессией и хронической болью была ниже вероятность соблюдения рекомендаций по реабилитации и, следовательно, выше вероятность рецидива после лечения [121, 122]. Хотя большинство исследований поддерживает данные о менее благоприятном общем ответе на лечение у пациентов с болью и депрессией по сравнению с пациентами с болью без депрессии, в небольшом числе исследований не отмечено такой зависимости [55, 121, 123, 130].

ЭФФЕКТИВНО ЛИ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕННЫХ СИМПТОМОВ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ДЕПРЕССИИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ?

Feinmann [131] ранее рассмотрел исследования, в которых была описана связь между облегчением боли и уменьшением симптомов депрессии. Проанализировано 22 исследования [6, 71, 13–131], в которых изучалась эффективность терапии антидепрессантами для облегчения болезненных симптомов и последующий ответ депрессии. В этот анализ не включали исследования синдромов (например, фибромиалгии, синдрома раздраженного кишечника, мигреневых головных болей) или исследования, из которых исключались пациенты с депрессией или органической болью (например, диабетическая невропатия, раковая боль), так как эти состояния рассматривались ранее и показана эффективность антидепрессантов [18–20, 132, 133]. Основным параметром оценки во всех исследованиях было облегчение боли или улучшение других показателей, связанных с болью, тогда как облегчение симптомов депрессии было одним из дополнительных параметров. Размер выборки был относительно малым, от 14 до 253. Только 4 исследования [6, 132–137, 141] были проведены на базе медицинских учреждений, оказывающих первичную помощь, а остальные — на базе клиник, специализирующихся на боли, пси-

хиатрических и других специализированных клиник. Исследуемое лечение в каждом из выбранных исследований обычно включало трициклические антидепрессанты, и всего в 4 исследованиях применялись селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [133, 138, 143, 145] для оценки боли и депрессии. Хотя большинство исследований показало уменьшение симптомов боли и депрессии, несколько исследований [132, 142, 147] не выявили облегчения симптомов. Не установлено, облегчают ли СИОЗС болезненные симптомы, связанные с депрессией. Большинство исследований были неконтролируемыми или кратковременными (в среднем 9 недель), а дозы были ниже терапевтических для адекватного лечения депрессии.

Имеются отдельные сообщения о том, что успешное лечение депрессии также облегчает соматические симптомы, в частности, жалобы на боль [59, 88]. В 6-недельном клиническом исследовании по сравнению флуоксетина с плацебо у амбулаторных пациентов с большим депрессивным расстройством, получавших активный препарат, наступило значительное улучшение функциональных показателей, включая болезненные симптомы, по сравнению с группой плацебо [154]. Однако исследование, в котором изучалась совместная программа лечения депрессии в сравнении с обычным лечением, показало значительно меньше симптомов соматизации при последующем наблюдении, но без значительного влияния на симптомы боли [155]. Относительно недавний мета-анализ [153] применения антидепрессантов для лечения синдромов и необъясненных симптомов показал, что улучшение симптома обычно не коррелирует с ответом на депрессию в исследованиях, где оценивали как боль, так и депрессию. Всего треть исследований показали улучшение физических симптомов одновременно с облегчением депрессии. Сходным образом, обзор когнитивно-поведенческой терапии при соматических симптомах показал влияние на соматические симптомы, которое представлялось, по меньшей мере частично, независимым от влияния на психологический дискомфорт [156]. В нескольких исследованиях изучалось применение СИОЗС при болезненных синдромах, таких как диабетическая невропатия и фибромиалгия, однако лишь немногие из них оценивали изменения одновременно боли и депрессии [157]. С другой стороны, Ward et al. [32] сообщили, что степень снижения депрессии коррелировала со степенью облегчения боли. Другие исследования дают основания полагать, что сочетание антидепрессантов и когнитивно-поведенческой терапии может быть эффективно для лечения пациентов с хронической болью в сочетании с депрессией [6, 44–47].

КАКОВЫ ОБЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПУТИ ДЕПРЕССИИ И БОЛИ И КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОНИ ИМЕЮТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ?

Согласно биохимической теории депрессии, последняя является результатом нейрохимического дисбаланса или функциональной недостаточности ключевых нейромедиаторов, моноаминов: серотонина, норадреналина и дофамина. Согласно распространенной теории, депрессия и болезненные симптомы имеют одни и те же нисходящие пути в центральной нервной системе. В 8 исследованиях описана биологическая связь между депрессией и болью. Хотя ноцицептивные волокна, передающие болевые сигналы с периферии тела через дорсальные рога в продолговатый мозг, средний мозг, гипоталамус, таламус, лимбические области коры (переднюю поясную и островковую кору), соматосенсорную кору и заднюю теменную кору хорошо изучены, нейроанатомия нисходящей системы модуляции боли вызывает растущий интерес [158]. Растущие знания об этой системе позволяют ученым и терапевтам лучше понять механизмы модуляции боли посредством препаратов, а также физиологических механизмов, таких как ожидание, внимание и отвлечение, и отрицательные и положительные эмоции.

Околоспинальное серое вещество (ОСВ) — ключевая анатомическая структура в системе модуляции боли [158, 159]. Как показано на рисунке, ОСВ представляет собой анатомическое реле от лимбических структур переднего мозга и среднего мозга к стволу мозга. Миндалевидное тело, гипоталамус и лобная новая кора посылают в ОСВ волокна, которые соединяются с релейными системами моста и продолговатого мозга [159]. Эти релейные системы содержат серотонинергические нейроны, как, например, в ростральном вентромедиальном отделе продолговатого мозга (РВМПМ), а также норадренергические нейроны, как в дорсолатеральной покровке моста (ДЛПМ) [160]. РВМПМ посылает проекции непосредственно в дорсальный рог, тогда как ДЛПМ влияет на нейроны дорсального рога косвенно посредством проекций в РВМПМ, а также за счет прямых соединений (только тормозных) с дорсальным рогом. РВМПМ имеет 2 типа клеток, важных для восприятия боли: «клетки включения», способствующие передаче болевых импульсов; и «клетки выключения», подавляющие восприятие боли [158].

Клетки «включения» и «выключения» в РВМПМ могут усиливать или приглушать болевые импульсы, переданные с периферии, посредством передачи данных из лимбических структур переднего мозга и других структур через ОСВ. Активация нейронов «выключения» РВМПМ или нейронов ДЛПМ посредством электрической стимуляции подавляет

активность ноцицептивных нейронов в дорсальном роге спинного мозга [138, 160]. Эти двунаправленные системы «вкл/выкл» определяют степень реакции на внешнюю угрозу или ощущения, поступающие от внутренних органов [158, 161]. Лимбические структуры, ОВСВ и эти клетки «включения/выключения» определяют эмоциональную реакцию и внимание к периферическим раздражителям. В норме эта система оказывает модулирующее действие, ослабляя сигналы, поступающие из организма, таким образом, эти сигналы подавляются, позволяя сосредоточить внимание на более важных событиях вне своего тела [139, 161]. Однако истощение запасов серотонина и норадреналина, как при депрессии, приводит к потере модулирующего эффекта этой системы, таким образом, незначительные сигналы из организма усиливаются, и внимание и эмоции фокусируются на них. Это объяснение позволяет понять, почему пациенты с депрессией жалуются на множественные болевые симптомы и почему их боль часто связана с усилением внимания, сосредоточенностью и отрицательными эмоциями.

Исследования показали, что ОВСВ и релейные участки среднего мозга, продолговатого мозга, миндалин и дорсальных рогов богаты эндогенными опиоидами, такими как энкефалины [138, 162]. Экспериментальные исследования показали, что морфин, введенный в любые из вышеуказанных участков нисходящей системы модуляции боли (лимбическая кора, средний мозг, продолговатый мозг или дорсальный рог), блокирует периферические болевые сигналы [138, 162]. Серотонин и норадреналин при интратекальном введении также блокируют болевые сигналы [138, 160]. За счет повышения концентрации серотонина и доступности норадреналина в ключевых областях головного мозга антидепрессанты также влияют на модуляцию болевых сигналов [163]. Этот эффект антидепрессантов может быть максимальным в случае препаратов, повышающих доступность серотонина и норадреналина [163].

Исследования показали, что области мозга, участвующие в генерации эмоций (в частности, медиальная префронтальная, островковая и передняя височная кора, гипоталамус и миндалинное тело) посылают большое число проекций в структуры ствола мозга, участвующие в модуляции боли (ОВСВ и РВМПМ) [138]. Исследования показали, что активность передней поясной извилины возрастает при периферических болевых раздражителях, например, термическом раздражении кожи, однако активность также возрастала при приложении тепла, если пациент ожидал воздействия высокой температуры [138, 164, 163]. Негативные ожидания

приводят к активации ключевых областей мозга, и пациент начинает фокусироваться на болевых раздражителях, обращать на них повышенное внимание и оценивать их как более сильные. Другие эксперименты показали, что отвлечение от экспериментальных болевых сигналов снижает активацию ОВСВ и восприятие боли [163, 164]. Кроме того, опиаты возбуждают клетки «выключения» и подавляют клетки «включения». Эти два эффекта помогают подавить болевые сигналы. Возможно, эти эксперименты указывают, каким образом депрессия, связанная с негативными ожиданиями, может усилить сигналы боли за счет активации структур мозга, таких как передняя поясная извилина. Депрессия также связана с истощением серотонина и норадреналина, что может снизить модулирующий эффект этой нисходящей системы боли.

Из этого обзора связи между депрессией и болью вытекают несколько ключевых положений.

Прежде всего, распространенность боли в выборке с депрессией и распространенность депрессии в выборке с болью выше, чем при оценке каждого из этих состояний по отдельности. В среднем, 65 % пациентов с депрессией имеет одну или несколько жалоб на боль, и депрессия присутствует у 5–85 % (в зависимости от условий исследования) пациентов с болезненными состояниями. Наибольшее распространение депрессии наблюдается в исследованиях на базе клиник, специализирующихся на боли, психиатрических и других специализированных клиник, по сравнению с исследованиями на базе учреждений общего профиля и популяционными.

Во-вторых, наличие боли отрицательно сказывается на выявлении и лечении депрессии. Депрессия часто остается нераспознанной и, следовательно, лечится недостаточно. Как минимум 75 % пациентов с депрессией, обращающихся за первичной медицинской помощью, имеет физические жалобы [92, 166] и редко приписывают свои болезненные симптомы депрессии или другому психиатрическому заболеванию. Эти физические жалобы могут быть обусловлены усилением хронического физического заболевания и остаются необъясненными с медицинской точки зрения после подробного обследования. Как результат, врачи часто обследуют пациентов только на физические причины боли и назначают лечение исходя из этого вместо того, чтобы изучить симптомы боли в более широком биопсихосоциальном контексте.

Врачи, оказывающие первичную медицинскую помощь, должны помнить, что боль является распространенным симптомом депрессии, что депрессия и болевые синдромы часто сопутствуют друг другу

и что важно обследование и лечение обоих состояний. Как минимум в условиях первичной медицинской помощи типичные проявления депрессии чаще осложняются болевыми симптомами и физическими жалобами, чем эмоциональными симптомами подавленного настроения или ангедонии. Большинство медицинских работников без труда распознает «депрессивный вид» обратившегося пациента, однако возможно, что такие пациенты составляют меньшинство случаев депрессии в учреждениях первичной медицинской помощи.

Повысить эффективность распознавания депрессии можно, обследуя на нее любого пациента с необъясненной болью или необъясненным усугублением стабильного болезненного нарушения. Часто пациентов направляют к специалистам с опытом лечения боли или депрессии, а не к врачу, чувствующему себя уверенным при лечении обоих состояний. По-видимому, врачи-терапевты, оказывающие первичную медицинскую помощь, находятся в лучшем положении в случае лечения обоих этих состояний, однако у них может быть недостаточно знаний и опыта, чтобы справиться с этой сложной, хотя и распространенной клинической ситуацией. Кроме того, недостаточное время, выделенное на консультацию, недостаточное страховое возмещение и разнонаправленные требования к врачу-терапевту могут препятствовать оптимальному лечению этих сложных состояний [167, 168].

Разные аспекты боли отрицательно сказываются на нескольких параметрах депрессии. Усиление боли, боль, мешающая повседневной деятельности, частые приступы боли, диффузная боль и боль, не поддающаяся лечению — все это связано с увеличением числа депрессивных симптомов и тяжести депрессии. Кроме того, по мере повышения тяжести боли появляются другие последствия депрессии, такие как функциональные ограничения, снижение качества жизни, связанного со здоровьем, и ограничение возможностей работы. Последствия боли с сопутствующей депрессией, по-видимому, аддитивные, исходя из возрастания количества обращений к врачам и стоимости здравоохранения. Прогноз при сопутствующей депрессии и боли менее благоприятный, чем при депрессии без боли [169]. Однако неясно, снижается ли у пациентов с депрессией и болью ответ на обычное лечение депрессии.

В настоящем обзоре литературы показана взаимная природа зависимости между депрессией и болью. Депрессия осложняет лечение пациентов, страдающих от боли, и ухудшает исходы. У пациентов с болью депрессия способствует увеличению числа жалоб на боль, большей интенсивности и длительности боли, а также повышает вероятность неэффектив-

ности лечения. Когда депрессия и боль сопутствуют друг другу, это приводит к дополнительным отрицательным последствиям для общественной жизни, работы и функциональным ограничениям (например, ограничение подвижности и активности). Депрессия также является прогностическим показателем увеличения расходов на здравоохранение, худшего выполнения рекомендаций по лечению, меньшей удовлетворенности пациентов и дальнейших эпизодов боли.

Большинство исследований, изучавших применение антидепрессантов при болезненных состояниях, дает основания полагать, что симптомы боли и депрессии уменьшаются одновременно, однако недостатком большинства этих исследований является то, что они неконтролируемые, кратковременные и их план предполагает в основном оценку облегчения боли. Трициклические антидепрессанты — самые распространенные исследованные препараты. Предварительные данные дают основания полагать, что некоторые из более новых антидепрессантов, включая препараты, действующие на несколько рецепторов (например, норадреналина и серотонина), могут быть эффективны при хронической боли [170–173]. Однако необходимы более крупные клинические исследования нетрициклических антидепрессантов с участием пациентов с сопутствующей депрессией и болью. К сожалению, исследований лечения депрессии, в которых оценивалось, уменьшается ли боль вместе с симптомами депрессии, и взаимосвязано ли более выраженное облегчение боли и депрессии, очень мало. Несмотря на многообещающие данные, говорящие об ответе депрессии и боли на терапию антидепрессантами, многие пациенты получают прежде всего болеутоляющие препараты, обладающие незначительным антидепрессантным действием.

Недавние исследования дали доказательства центральной системы модуляции боли, способной приглушить или усилить ноцицептивные сигналы с периферии. Показано, что и серотонин, и норадреналин ослабляют периферические болевые сигналы. Это объясняет, каким образом депрессия, связанная с нарушением регуляции этих ключевых модулирующих нейромедиаторов по общему пути, может способствовать частому присутствию болевых симптомов. Таким образом, уменьшение содержания одного или обоих нейромедиаторов может усилить болевые сигналы с периферии и повлиять на то, как антидепрессанты, повышающие содержание этих нейромедиаторов, уменьшают болевые сигналы.

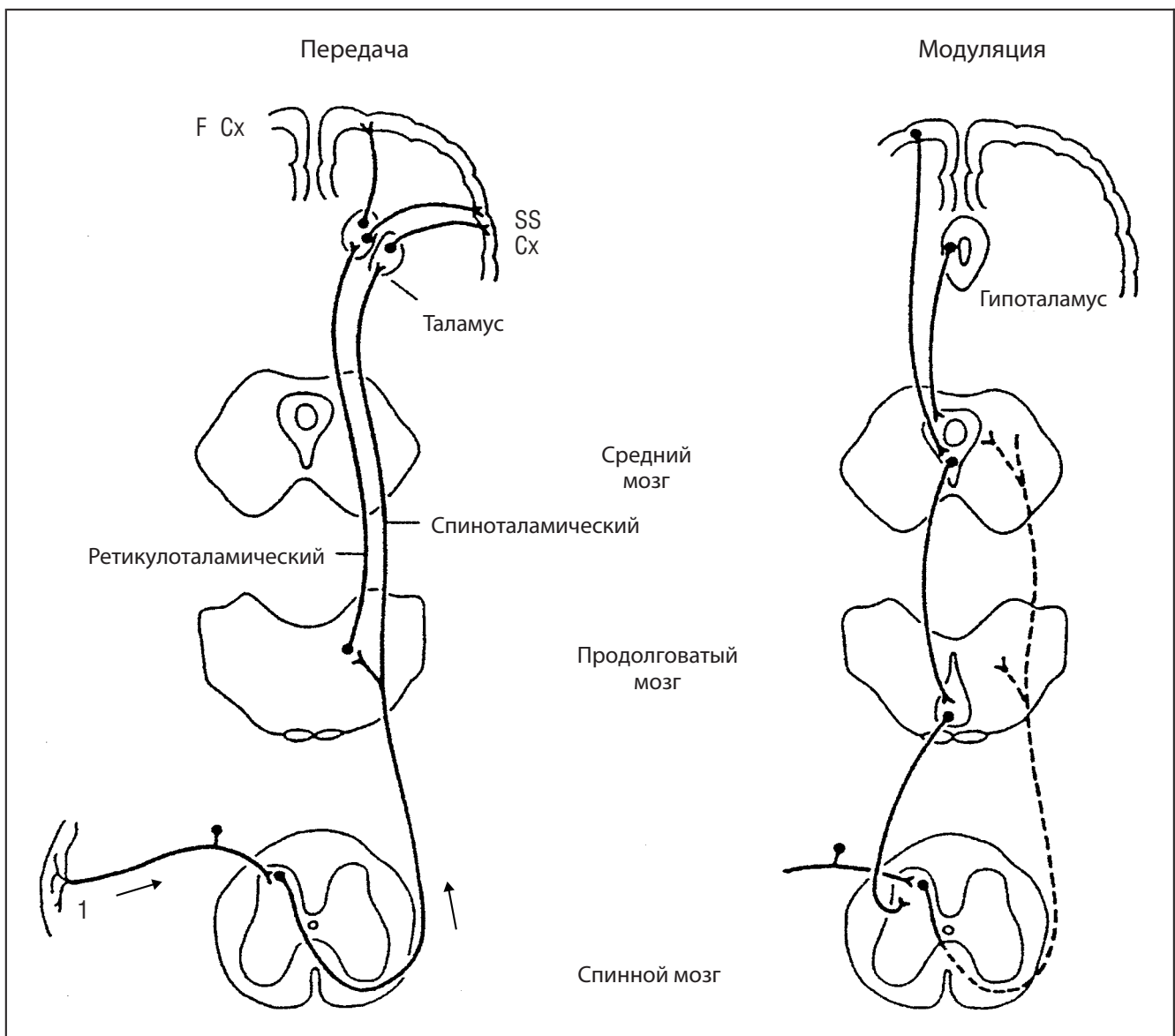
Подводя итог, сочетание депрессии и боли связано с худшими клиническими исходами, чем каждое

из состояний по отдельности. Таким образом, для оптимальных результатов необходима модель лечения, включающая оценку и лечение как депрессии, так и боли. Необходимо больше исследований, чтобы установить, помогает ли облегчение боли пациентам с депрессивными симптомами и, наоборот, помогает ли облегчение симптомов депрессии облегчить боль и связанные с этим осложнения. Невнимание к боли может стать причиной устойчивости депрессии к лечению, а невнимание к депрессии может помешать успешному облегчению боли. Необ-

ходимы исследования двойной терапии, чтобы установить, можно ли облегчить симптомы депрессии и боли, если учитывать их как сопутствующие заболевания.

Литература

1. Regier DA, Myers JK, Kramer M, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program: historical context, major objectives, and study population characteristics. Arch Gen Psychiatry. 1984;41:934-941.
2. Komaroff AL. "Minor" illness symptoms: the magnitude of their burden and of our ignorance. Arch Intern Med. 1990;150:1586-1587.
3. Kroenke K. Studying symptoms: sampling and measurement issues. Ann Intern Med. 2001;134:844-853.



Слева показана система передачи ноцицептивных сигналов. Болевые раздражители активируют чувствительные периферические окончания первичного афферентного ноцицептора в процессе преобразования (1). Затем сообщение передается по периферическому нерву в спинной мозг, где нерв образует синапсы на клетках начала 2 основных нисходящих путей боли, спиналтамического и спиноретикулоталамического. В таламусе сообщение направляется в лобную кору (F Cx) и соматосенсорную кору (SS Cx). Справа показана сеть модуляции боли. Поступающая информация от лобной коры и гипоталамуса активирует клетки в среднем мозге, контролирующие передачу болевых импульсов по клеткам спинного мозга через клетки продолговатого мозга. (Рисунок воспроизведен из публикации Fields HL *Pain*. New York, NY: McGraw Hill; 1987 с разрешения).

4. Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 1992;14:237-247.
5. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-1504.
6. Lindsay PG, Wyckoff M. The depression-pain syndrome and its response to antidepressants. *Psychosomatics*. 1981;22:571-573.
7. Gallagher RM, Verma S. Managing pain and comorbid depression: a public health challenge. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1999;4:203-220.
8. Blier P, Abbott FV. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26:37-43.
9. Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Ann Intern Med*. 2001;134:917-925.
10. Katon W, Sullivan MD. Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry*. 1990;51 (suppl 6):3-11.
11. Bridges KW, Goldberg DP. Somatic presentation of DSM III psychiatric disorders in primary care. *J Psychosom Res*. 1985;29:563-569.
12. Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M, Yaffe MJ. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry*. 1993;150:734-741.
13. Turkington RW. Depression masquerading as diabetic neuropathy. *JAMA*. 1980;243:1147-1150.
14. Creed F. Psychological disorders in rheumatoid arthritis: a growing consensus? *Ann Rheum Dis*. 1990;49:808-812.
15. Dickens C, Creed F. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001;40:1327-1330.
16. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer: diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:89-99.
17. Spiegel D, Sands S, Koopman C. Pain and depression in patients with cancer. *Cancer*. 1994;74:2570-2578.
18. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2000;15:659-666.
19. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med*. 2000;108:65-72.
20. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med*. 2001;111:54-63.
21. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ, Croghan TW, Kroenke K. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med*. In press.
22. Delaplaine R, Ifabumuyi OI, Merskey H, Zarfas J. Significance of pain in psychiatric hospital patients. *Pain*. 1978;4:361-366.
23. Diamond S. Depressive headaches. *Headache*. October 1964;255-259.
24. Hollifield M, Katon W, Morojele N. Anxiety and depression in an outpatient clinic in Lesotho, Africa. *Int J Psychiatry Med*. 1994;24:179-188.
25. Mathew RJ, Weinman ML, Mirabi M. Physical symptoms of depression. *Br J Psychiatry*. 1981;139:293-296.
26. Merskey H, Spear FG. The concept of pain. *J Psychosom Res*. 1967;11:59-67.
27. Pelz M, Merskey H, Brant CC, Heseltine GF. A note on the occurrence of pain in psychiatric patients from a Canadian Indian and Inuit population. *Pain*. 1981;10:75-78.
28. Singh G. The diagnosis of depression. *Punjab Med J*. 1968;18:53-59.
29. Vaeroy H, Merskey H. The prevalence of current major depression and dysthymia in a Norwegian general practice. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95:324-328.
30. Von Knorring L. The experience of pain in depressed patients. *Neuropsychobiology*. 1975;1:155-165.
31. Von Knorring L, Perris C, Eisemann M, et al. Pain as a symptom in depressive disorders, I: relationship to diagnostic subgroup and depressive symptomatology. *Pain*. 1983;15:19-26.
32. Ward NG, Bloom VL, Friedel RO. The effectiveness of tricyclic antidepressants in the treatment of coexisting pain and depression. *Pain*. 1979;7:331-341.
33. Watts CAH. The mild endogenous depression. *BMJ*. 1957;1:4-8.
34. Leino P, Magni G. Depressive and distress symptoms as predictors of low back pain, neck/shoulder pain, and other musculoskeletal morbidity: a 10-year follow-up of metal industry employees. *Pain*. 1993;53:89-94.
35. Croft PR, Papageorgiou AC, Ferry S, Thomas E, Jayson MI, Silman AJ. Psychologic distress and low back pain: evidence from a prospective study in the general population. *Spine*. 1995;20:2731-2737.
36. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et al. Physical symptoms in primary care: predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med*. 1994;3:774-779.
37. Parmelee PA, Katz IR, Lawton MP. The relation of pain to depression among institutionalized aged. *J Gerontol*. 1991;46:P15-P21.
38. Dworkin RH, Gitlin MJ. Clinical aspects of depression in chronic pain patients. *Clin J Pain*. 1991;7:79-94.
39. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? a review. *Clin J Pain*. 1997;13:116-137.
40. Gupta MA. Is chronic pain a variant of depressive illness? a critical review. *Can J Psychiatry*. 1986;31:241-248.
41. Magni G. On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion. *Pain*. 1987;31:1-21.
42. Sullivan MJ, Reesor K, Mikail S, Fisher R. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain*. 1992;50:5-13.
43. Benjamin S, Barnes D, Berger S, Clarke I, Jeacock T. The relationship of chronic pain, mental illness and organic disorders. *Pain*. 1988;32:185-195.
44. Blumer D, Heilbronn M. Second-year follow-up study on systematic treatment of chronic pain with antidepressants. *Henry Ford Hosp Med J*. 1981;29:67-68.
45. Covino NA, Dirks JF, Kinsman RA, Seidel JV. Patterns of depression in chronic illness. *Psychother Psychosom*. 1982;37:144-153.
46. Fishbain DA, Goldberg M, Meagher BR, Steel R, Rosomoff H. Male and female chronic pain patients categorized by DSM-III psychiatric diagnostic criteria. *Pain*. 1986;26:181-197.
47. France RD, Houpt JL, Skott A, Krishnan KR, Varia IM. Depression as a psychopathological disorder in chronic low back pain patients. *J Psychosom Res*. 1986;30:127-133.
48. Haley WE, Turner JA, Romano JM. Depression in chronic pain patients: relation to pain, activity, and sex differences. *Pain*. 1985;23:337-343.
49. Muse M. Stress-related, posttraumatic chronic pain syndrome: criteria for diagnosis, and preliminary report on prevalence. *Pain*. 1985;23:295-300.
50. Turner JA, Romano JM. Self-report screening measures for depression in chronic pain patients. *J Clin Psychol*. 1984;40:909-913.
51. Reich J, Tupin JP, Abramowitz SI. Psychiatric diagnosis of chronic pain patients. *Am J Psychiatry*. 1983;140:1495-1498.
52. Atkinson JH, Ingram RE, Kremer EF, Saccuzzo DP. MMPI subgroups and affective disorder in chronic pain patients. *J Nerv Ment Dis*. 1986;174:408-413.
53. Boukoms AJ, Litman RE, Baer L. Denial in the depressive and pain-prone disorders of chronic pain. In: Fields HL, Dubner R, Cervero F, eds. *Proceedings of the Fourth World Congress on Pain (Advances in Pain Research and Therapy)*. New York, NY: Raven Press; 1985:879-888.
54. Katon W, Egan K, Miller D. Chronic pain: lifetime psychiatric diagnoses and family history. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1156-1160.
55. Kramlinger KG, Swanson DW, Maruta T. Are patients with chronic pain depressed? *Am J Psychiatry*. 1983;140:747-749.
56. Krishnan KR, France RD, Pelton S, McCann UD, Davidson J, Urban BJ. Chronic pain and depression, II: symptoms of anxiety in chronic low back pain patients and their relationship to subtypes of depression. *Pain*. 1985;22:289-294.
57. Chaturvedi SK. A comparison of depressed and anxious chronic pain patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 1987;9:383-386.
58. Chaturvedi SK. Depressed and non-depressed chronic pain patients. *Pain*. 1987;29:355-361.
59. Katon W, Ries RK, Kleinman A. A prospective DSM-III study of 100 consecutive somatization patients. *Compr Psychiatry*. 1984;25:305-314.
60. Large RG. DSM-III diagnoses in chronic pain: confusion or clarity? *J Nerv Ment Dis*. 1986;174:295-303.
61. Magni G, Merskey H. A simple examination of the relationships between pain, organic lesions and psychiatric illness. *Pain*. 1987;29:295-300.
62. Merskey H, Lau CL, Russell ES, et al. Screening for psychiatric morbidity: the pattern of psychological illness and premorbid characteristics in four chronic pain populations. *Pain*. 1987;30:141-157.
63. Pilling LF, Brannick TL, Swenson WM. Psychologic characteristics of psychiatric patients having pain as a presenting symptom. *CMAJ*. 1967;97:387-394.
64. Remick RA, Blasberg B, Campos PE, Miles JE. Psychiatric disorders associated with atypical facial pain. *Can J Psychiatry*. 1983;28:178-181.
65. Schaffer CB, Donlon PT, Bittle RM. Chronic pain and depression: a clinical and family history survey. *Am J Psychiatry*. 1980;137:118-120.
66. Atkinson JH, Slater MA, Grant I, Patterson TL, Garfin SR. Depressed mood in chronic low back pain: relationship with stressful life events. *Pain*. 1988;35:47-55.
67. Forrest AJ, Wolkind SN. Masked depression in men with low back pain. *Rheumatol Rehabil*. 1974;13:148-153.
68. Tilscher H, Bogner G. Pain syndromes involving the locomotor apparatus: a possible manifestation of masked depression. In: Kielhoz P, ed. *Depression in Everyday Practice*. Vienna, Austria: Hans Huber Publishers; 1974.
69. Feinmann C. Psychogenic facial pain: presentation and treatment. *J Psychosom Res*. 1983;27:403-410.

Полный список литературы см. на сайте logospress.ru

Нейронтин — оригинальный препарат из группы габапентиноидов

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

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

*Нейронтин (габапентин) — препарат первой линии для лечения нейропатической боли**

Известному канадскому врачу, члену Лондонского королевского общества, баронету Уильяму Осле-ру (William Osler, 1849–1991) принадлежит блестящее выражение, которое очень точно описывает распространенную клиническую ситуацию: «Начинающий врач выписывает по двадцать лекарств для каждой болезни; опытный врач — одно лекарство на двадцать болезней». Полипрагмазия — одновременное назначение пациенту нескольких лекарственных средств, очень часто в неэффективных дозах и при неоптимальной продолжительности курса лечения, встречается и в практике опытных клиницистов при лечении больных с нейропатической болью. Препаратами первой линии для этой категории пациентов являются габапентиноиды. Нейронтин (габапентин), оригинальный препарат из этой группы, успешно применяется мировым медицинским сообществом уже в течение 27 лет [1]. 18 лет Нейронтин доступен российским врачам как практический инструмент управления нейропатической болью, доказавший свою эффективность и безопасность [2]. Высокий комплаенс и удобство применения Нейронтина обеспечивается различными лекарственными формами с оптимальным содержанием действующего вещества для титрования эффективной терапевтической дозы, которая подбирается индивидуально для каждого пациента. Это единственный представитель группы габапентиноидов на российском рынке, который выпускается в капсулах и удобных для приема таблетках с риской с содержанием габапентина 300 мг и 600 мг соответственно. При длительных курсах терапии это является преимуществом при выборе препарата, так как появляется возможность снижения стоимости лечения.

МЕХАНИЗМ-ОБОСНОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Как выбрать лекарственный препарат для лечения нейропатической боли? Для решения этого вопроса необходимо выявить заболевание, которое является причиной развития болевого синдрома, определить тип боли и патофизиологический механизм ее развития (воспаление, мышечный спазм, нарушение нисходящего контроля, центральная сенситизация, периферическая сенситизация), который является мишенью для таргетной терапии [3].

В фармакотерапии нейропатической боли применяются антиконвульсанты и антидепрессанты и НЕ применяются нестероидные противовоспалительные препараты, так как в этом случае отсутствует воспаление и нет индукции фермента ЦОГ-2. В этой ситуации особое значение приобретает определение механизма формирования болевого синдрома в каждом конкретном случае.

Один из механизмов нейропатической боли — периферическая сенситизация. Это гипервозбудимость периферических сенсорных нейронов, обусловленная избыточной экспрессией и открытием натриевых каналов на мембранах поврежденного периферического сенсорного волокна, что вызывает боль, обусловленную избыточной ноцицептивной афферентацией. Этот механизм наблюдается при поражении периферических сенсорных волокон. Клиническими маркерами периферической сенситизации являются спонтанные боли, жгучие, колющие боли, «удар током», «прострел», парестезии, дизестезии. К препаратам, уменьшающим периферическую сенситизацию, относятся 5 % лидокаин, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат.

* Российское общество по изучению боли (РОИБ), Международная ассоциация по изучению боли (IASP), Европейское общество медицинской онкологии (ESMO), Общество по изучению боли Канады (CPS), Американская академия неврологии (AAN), Европейское неврологическое общество (EFNS), Национальный институт здоровья и медицинской помощи (NICE)

Уменьшение боли при применении этих препаратов происходит за счет блокирования натриевых каналов и снижения ноцицептивной афферентации.

Центральная сенситизация — это механизм возникновения нейропатической боли, связанный с гипервозбудимостью центральных сенсорных нейронов в ответ на постоянную ноцицептивную афферентацию. В этом случае боль обусловлена неадекватно избыточной реакцией центральных сенсорных нейронов в ответ на обычные или слабые периферические стимулы. Клиническими маркерами центральной сенситизации являются аллодиния (боль при неболевом стимуле), вторичная гипералгезия (расширение первичной болевой зоны), снижение болевых порогов в неболевой зоне, феномен «взвинчивания» («Wind-up») — при десяти обычных прикосновениях к болевой зоне каждый следующий стимул воспринимается больнее.

Центральная сенситизация сопровождается такими заболеваниями как невралгии, радикулопатия и остеоартрит. При длительном болевом синдроме сенситизация (гипервозбудимость) распространяется по всему спинному мозгу и является труднокурабельным состоянием.

Габапентин (Нейронтин) уменьшает центральную сенситизацию, действуя на уровне центральной нервной системы через определенные структуры в спинном мозге. При нейропатической боли

поток болевых импульсов поступает в спинной мозг, в ответ на эти стимулы в клетках увеличивается концентрация кальция. Кальций является триггером для релизинга болевых медиаторов, среди которых глутамат является основным трансмиттером боли в спинном мозге. Затем глутамат действует на NMDA-рецепторы (N-methyl-D-aspartate). При нейропатической боли имеет место серьезная активация спинального синапса, что создает условия для развития центральной сенситизации. Габапентин, действуя через специальную $\alpha 2\delta$ -1-субъединицу на пресинапсе, блокирует поступление кальция в клетку, что в свою очередь препятствует высвобождению глутамата в синаптическую щель в ответ на болевой импульс. И таким образом, независимо от того, что происходит на периферии, прекращается передача боли с периферического на центральный нейрон, это способствует улучшению сенситизации и уменьшению болевых проявлений (рис. 1) [4].

Еще один механизм нейропатической боли — дизингибиция. Это недостаточная активность нисходящих систем подавления боли: серотониновой, норадренергической, опиоидной, ГАМК. Вследствие дизингибиции неболевые периферические стимулы воспринимаются как болевые. Функция нисходящих систем подавления боли может нарушаться под воздействием социальных и психологических факторов. Этот механизм является

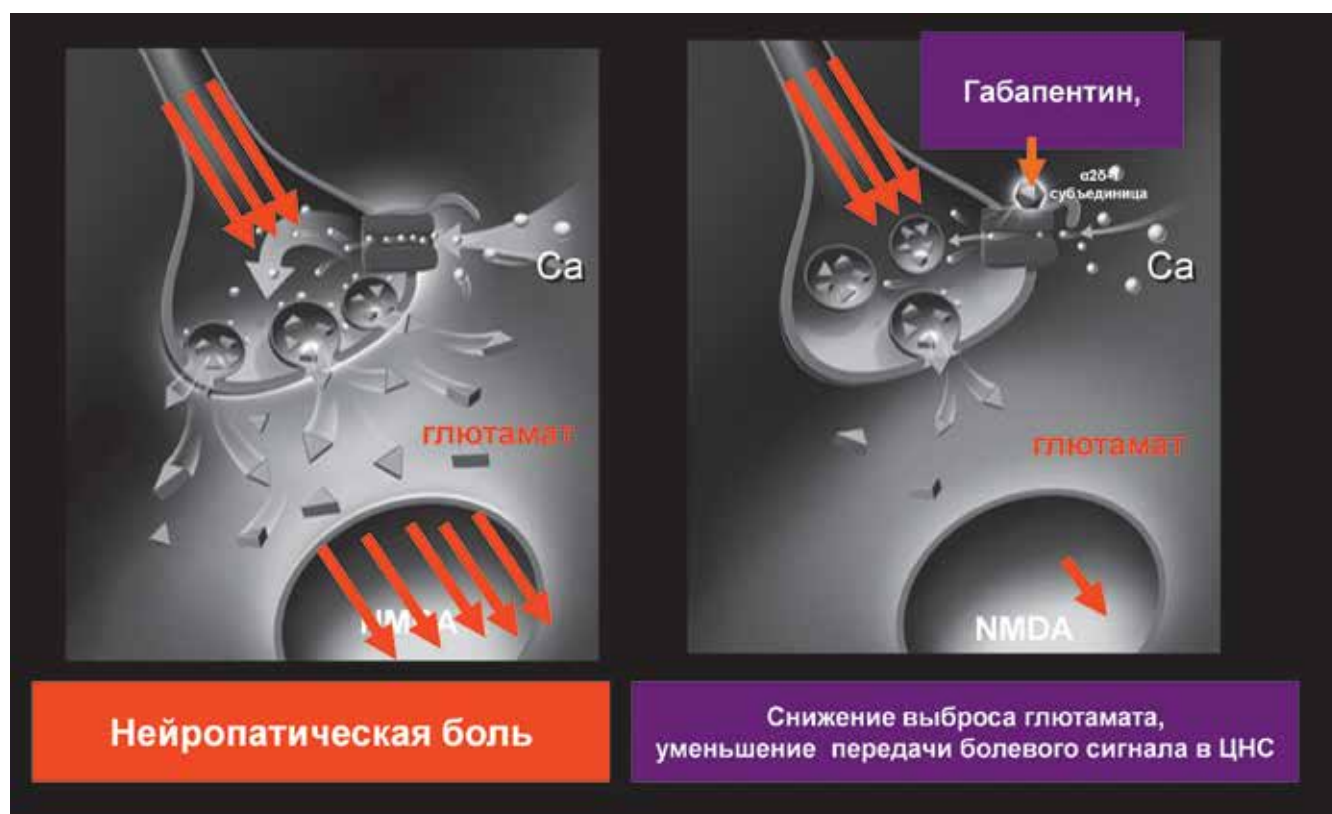


Рис. 1. Действие Габапентина

характерным для хронической боли. Клиническими маркерами дезингибиции является длительность боли больше 1 года, генерализация боли, сочетание боли и депрессии, боли и инсомнии, наличие множества болевых синдромов и существенное снижение качества жизни пациента. Трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин, милнаципран), действуя одновременно на нисходящие норадренергическую и серотонинергическую системы, способствуют восстановлению ингибиции и уменьшают болевой синдром при длительном применении.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Выбор препаратов. Для принятия решения о выборе препарата, основным аргументом врача является доказательная база эффективности лекарственного средства в клинической практике. Принципы доказательной медицины — это платформа, на которой строится стратегия и тактика оптимальной и рациональной фармакотерапии.

Габапентин включен практически во все международные рекомендации на основании многочисленных рандомизированных клинических исследований, в которых он продемонстрировал свою эффектив-

ность и благоприятный профиль безопасности. Эффективность Габапентина доказана при диабетической полинейропатии, постгерпетической невралгии, тригеминальной невралгии, нейропатической боли, вызванной онкологическим заболеванием и его лечением, фантомной боли, нейропатической боли после спинальной травмы, при радикулопатии, синдроме запястного канала, ВИЧ-ассоциированной невропатии и др. [5–7] (сила рекомендаций А, класс доказательности I). Габапентиноиды, согласно российской инструкции, показаны для лечения нейропатической боли у взрослых старше 18 лет [8].

Учет нозологии. Нейропатическая боль — это не монолитный синдром, а гетерогенная группа синдромов с различной манифестацией. В клинических рекомендациях по фармакотерапии различных нозологических форм обычно приводятся препараты первого и второго ряда. Габапентин является препаратом первого ряда при лечении болевых полинейропатий, постгерпетической невралгии, и такого труднокурабельного синдрома, как центральная нейропатическая боль. В основе терапии пациентов с центральной нейропатической болью лежат Рекомендации Европейской федерации Неврологических обществ (EFNS 2010) [9], в которых препаратами первой линии названы, Габапентин, Прегабалин

Рациональные сочетания препаратов — использование препаратов с различными механизмами действия!



НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ: АНТИДЕПРЕССАНТ + ТРАМАДОЛ

Рис. 2. Использование комбинированной терапии

и амитриптилин. При радикулопатии, когда речь идет о смешанном болевом синдроме, Габапентин также включен в схемы лечения. В клинических ситуациях, когда в развитии болевого синдрома задействованы различные механизмы, рекомендуется назначение комбинированной терапии с оптимальным сочетанием препаратов, индивидуально подобранным для каждого конкретного пациента (рис. 2).

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГАБАПЕНТИНОИДОВ ПРИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

В Кохрановском обзоре, опубликованном в 2013 г., Wife P.J. и соавт. провели масштабный анализ аналитических материалов, в которых были освещены результаты многолетних исследований применения антиконвульсантов при нейропатической боли и фибромиалгии [6]. Только для препаратов группы габапентиноидов, Габапентина и Прегабалина, была продемонстрирована статистически достоверная эффективность обезболивания при диабетической полинейропатии, постгерпетической невралгии, центральной нейропатической боли и фибромиалгии. Number needed to treat (NNT) — число больных, которых надо пролечить для одного эпизода снижения интенсивности боли на 50 % и более от исходного уровня, находилось в диапазоне от 4 до 10. Не было получено никаких доказательств эффективности клоназепама и фенитоина. Для вальпроевой кислоты доказательств было настолько недостаточно, что невозможно сделать разумного суждения. Для карбамазепина, ламотриджина, окскарбазепина, топирамата и лакозамида также отсутствовали достоверные данные об эффективном обезболивании при нейропатиях. Авторы отметили тот факт, что применение антиконвульсантов с отсутствующим эффектом обезболивающего действия сопровождалось высоким риском развития нежелательных явлений и отмены терапии на фоне неблагоприятного профиля безопасности.

На основании анализа данных обзора авторы сделали вывод, что результаты клинических исследований подтверждают обоснованность клинического использования только Габапентина и Прегабалина из всей группы антиконвульсантов у пациентов с нейропатической болью при заболеваниях различной этиологии [6].

ДОСТИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЫ — НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

В 5-летнем исследовании Johnson Ph. и соавт. оценивали результаты реальной терапии Габапентином и Прегабалином у пациентов с постгерпетической невралгией в амбулаторных условиях [10]. Авторы

изучали режимы дозирования, продолжительность курсов терапии и результаты лечения на основании ретроспективного анализа официальных данных с июля 2005 г. по февраль 2010 г. В течение 12 месяцев осуществлялось наблюдение за когортой отобранных пациентов с постгерпетической невралгией, которым были назначены Габапентин и Прегабалин. Оценивались средние суточные дозы терапии, достижение минимально эффективных доз Габапентина (≥ 1800 мг / день) или Прегабалина (≥ 150 и ≥ 300 мг / день), комплаенс, причины прекращения лечения, дополнительное назначение анальгетиков из других групп.

В исследовании приняли участие 1645 пациентов и были получены неутешительные результаты. Средняя суточная доза составляла 826 мг для Габапентина и 187 мг для Прегабалина. Только 52,6 % пациентов, начавших лечение Габапентином, и 56,9 % пациентов, начавших лечение Прегабалином, получили дозу препарата в постиндексный период. Примерно 14 % пациентов, получавших Габапентин, достигли целевой дозировки (1800 мг / день). В группе Прегабалина 87 % достигли дозы ≥ 150 мг / сутки и 27 % — ≥ 300 мг / сутки. В среднем пациентам потребовалось 10 недель для достижения 1800 мг / день Габапентина и 5,0 и 9,2 недель для достижения ≥ 150 мг / день и ≥ 300 мг / день Прегабалина, соответственно. Примерно одна треть пациентов в обеих когортах с индексной терапией добавили обезболивающее (34 %), более половины — опиоиды (57 %).

На основании полученных результатов был сделан следующий вывод — гарантией необходимого уровня обезболивания Габапентином и Прегабалином у пациентов с постгерпетической невралгией является достижение минимальной эффективной терапевтической дозы и корректная продолжительность курса лечения. Низкие дозы препаратов не дают возможности достигнуть желаемого обезболивающего эффекта и вынуждают пациентов прерывать лечение и дополнительно принимать анальгетики, и достаточно часто это опиоиды [10].

ТИТРОВАНИЕ ДОЗЫ И РАЦИОНАЛЬНАЯ ПОЛИФАРМАКОТЕРАПИЯ

Габапентин имеет нелинейную фармакокинетику и его рекомендуют назначать, используя принцип титрования дозы [12, 13]. Стандартная схема приема препарата Нейронтин (Габапентин) у пациентов старше 18 лет следующая:

- 1 день — 300 мг вечером
- 2 день — 600 мг в два приема днем и вечером
- 3 день — 900 мг в три приема утром, днем и вечером
- 4–6 день — 1200 мг в три приема, вечером 600 мг

I Если интенсивность боли **уменьшилась до 3 баллов** – продолжать монотерапию⁴

II Если интенсивность боли **уменьшилась только до 4–5 баллов** – можно добавить 2-й препарат⁴

III Если интенсивность боли **уменьшилась до 7 баллов** – сменить препарат на другой⁴

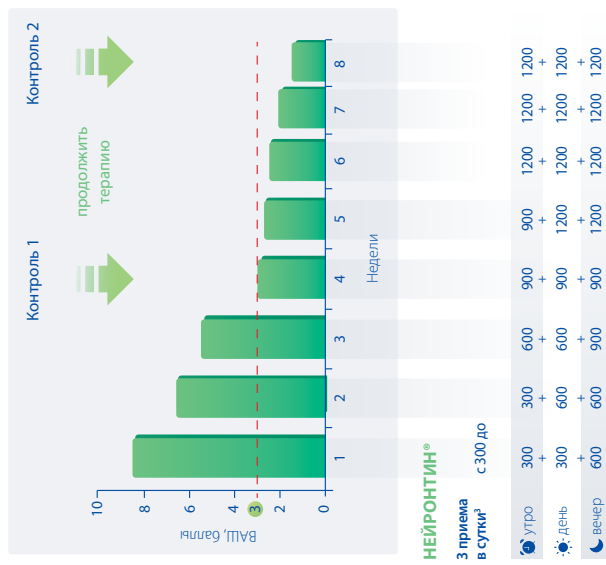
АЛГОРИТМЫ КОНТРОЛЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ С ПОМОЩЬЮ ВАШ*



НЕТ БОЛИ

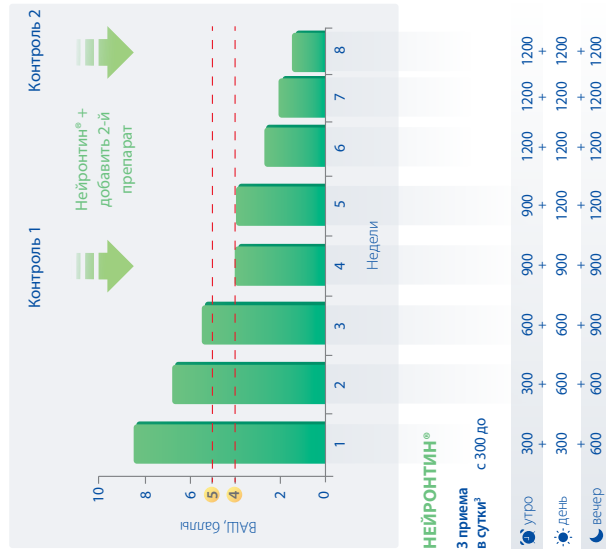
УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

НЕСТЕРПИМАЯ БОЛЬ



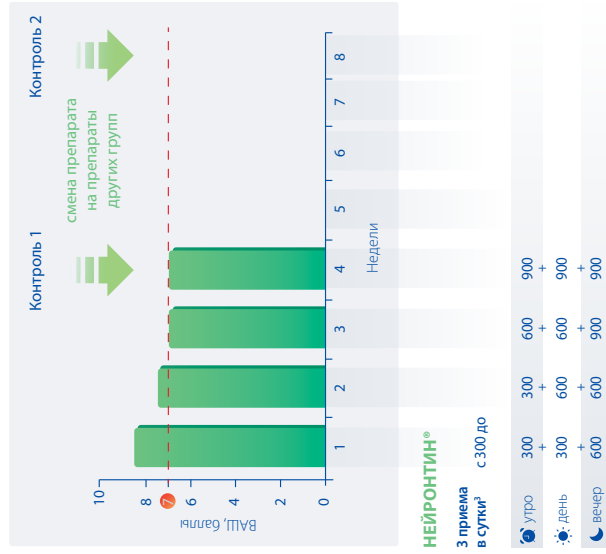
ПЕРВЫЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ – 4 НЕДЕЛИ

ВТОРОЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОНТИНОМ – 4 НЕДЕЛИ



ПЕРВЫЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ – 4 НЕДЕЛИ

ВТОРОЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОНТИН® + 2-Й ПРЕПАРАТ



ПЕРВЫЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ – 4 НЕДЕЛИ

ОТМЕНА НЕЙРОНТИНА ЧЕРЕЗ 2–3 НЕДЕЛИ

Рис. 3. Алгоритмы контроля нейропатической боли с помощью Визуальной Аналоговой Шкалы (ВАШ)

7–10 день — 1500 мг в три приема, днем и вечером 600 мг

11–13 день — 1800 мг в три приема по 600 мг

К 11 дню должна быть достигнута оптимальная терапевтическая доза 1800 мг, которой придерживаются на протяжении всего курса лечения. Максимальная суточная доза составляет 3600 мг [2].

Титрование дозы — важный, но клинически сложный вопрос, требующий особого внимания. Это теоретическая основа, а в реальной клинической практике возможны различные варианты развития событий — эффективность ниже ожидаемой, индивидуальная непереносимость. В этом случае необходимо придерживаться принципа рациональной фармакотерапии нейропатической боли — выбрать те препараты, которые, взаимодействуя друг с другом, дадут больший эффект с меньшим риском побочных явлений (рис. 2).

При подтвержденном диагнозе «нейропатическая боль» и назначении пациенту Нейронтин можно три варианта развития событий [2].

1 вариант. Титрование дозы до 2700 мг в сутки в три приема, продолжительность курса — 4 недели. Если интенсивность боли по 10-балльной шкале ВАШ уменьшилась до 3 баллов (практически полное отсутствие боли), то продолжаем монотерапию Нейронтин, титруя дозу до 3600 мг в сутки в три приема, в течение еще 4 недель. Суммарный курс лечения — 8 недель для достижения стойкого эффективного обезболивания.

2 вариант. Титрование дозы аналогично 1 варианту. Если через 4 недели интенсивность боли уменьшилась только до 4–5 баллов (умеренная боль), то в течение следующих 4 недель к Нейронтину добавляют второй препарат с альтернативным механизмом обезболивания

3 вариант. Если в течение 4 недель стандартной терапии Нейронтин интенсивность боли уменьшается всего до 7 баллов (боль так и осталась практически нестерпимой), то рекомендуется назначить другой препарат в тестовом режиме для определения его возможной обезболивающей эффективности.

ФОРМИРОВАНИЕ ОЖИДАНИЙ ПАЦИЕНТА И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА

Важной составляющей успешного лечения пациента с нейропатической болью — это налаживание коммуникации, формирование его ожиданий, объяснение тактики лечения. Информационно-разъяснительная беседа является неотъемлемой частью консультации на первом визите. Необходимо проинформировать пациента о возможных вариантах лечебного процесса, ожидаемых сроках купирования болевого синдрома, важности регулярного мо-

нитинга состояния. При мониторинге необходимо оценивать не только интенсивность боли, но и качественные сенсорные характеристики (жгучий характер, прострелы, дизестезии, аллодиния, онемение). Для оценки динамики важны такие характеристики как качество сна, выраженность тревоги и депрессии, функциональные возможности и уровень социальной адаптации. Доверительная коммуникация с пациентом, психологическая поддержка со стороны врача формирует высокую приверженность к лечению со стороны пациента, его правильный психологический настрой, а как итог, высокую клиническую эффективность выбранной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боль — это самый сложный феномен, к разгадке которого мы только приближаемся. Накапливая опыт, мы обретаем уверенность, что имея в фармакотерапевтическом арсенале эффективные инновационные препараты, мы сможем улучшить качество жизни пациентов с нейропатической болью, устраняя болевой синдром эффективной и рациональной терапией. Особое место в этом арсенале занимает Нейронтин (Габапентин), оригинальный препарат, первый из группы габапентинов, который на протяжении многих лет успешно применяется в клинической практике и имеет обширную доказательную базу, подтверждающую его высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности у пациентов с нейропатической болью.

Литература

1. <https://www.drugs.com/neurontin.html> доступно 27.03.2020.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Нейронтин® № П N013567/01
3. Давыдов О. С., Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л. и соавт. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российский журнал боли. 2018; 4: 5–41.
4. Patel R., Dickenson A. H. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2 \delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect*. 2016 Feb 27; 4 (2): e00205.
5. Finnerup N. B., Attal N., Haroutounian S., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb; 14 (2): 162–73.
6. Wiffen P. J., Derry S., Bell R. F., et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 9; 6: CD007938.
7. Wiffen P. J., Derry S., Moore R. A., et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 11; (11): CD010567.
8. Государственный реестр лекарственных средств <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> информация от 30.05.2018.
9. Attal N., Finnerup N. B. Pharmacological Management of Neuropathic Pain. *Pain: Clin Updates*. 2010; 18 (9).
10. Jones R. C. 3rd, Lawson E., Backonja M. Managing Neuropathic Pain. *Med Clin North Am*. 2016 Jan; 100 (1): 151–67.
11. Robertson K., Marshman L. A. G., Plummer D., Downs E. Effect of Gabapentin vs Pregabalin on Pain Intensity in Adults With Chronic Sciatica: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019 Jan 1; 76 (1): 28–34.
12. Bockbrader H. N., Wesche D., Miller R., et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Oct; 49 (10): 661–9.
13. Wesche D., Bockbrader H. Poster presented at: 26th International Epilepsy Congress, Paris, France; August 28th — September 1st, 2005.
14. Haanpää M. L., Gourlay G. K., Kent J. L., et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc*. 2010 Mar; 85 (3 Suppl): S15–25.

Обзор правильности применения нимесулида в девяти европейских странах (реферативный перевод)

Источник: Drug, Healthcare and Patient Safety 2015;7 51–55

Silvia Franchi¹, Franca Heiman², Elena Visentin², Paola Sacerdote¹

¹ Кафедра биологических и биомолекулярных наук, Миланский Университет;

² Cegedim Strategic Data Medical Research Srl, Милан, Италия

ВВЕДЕНИЕ

Нимесулид — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), эффективный для лечения воспалительных и болезненных состояний, включая острую боль и первичную дисменорею [1].

Препараты, содержащие нимесулид, отпускаются по рецепту в странах Европейского Союза, включая Болгарию, Кипр, Чехию, Грецию, Венгрию, Италию, Латвию, Литву, Мальту, Польшу, Португалию, Румынию, Словакию и Словению. Это препарат для амбулаторного лечения, следовательно, он продается различными фармацевтическими компаниями как непатентованное средство.

По данным последнего обзора безопасности и эффективности системных препаратов, содержащих нимесулид [2], Комиссия по медицинским препаратам для людей пришла к заключению, что польза системных форм нимесулида перевешивает риски при условии правильного применения этого НПВП. Комиссия по медицинским препаратам рекомендует нимесулид при острой боли и первичной дисменорее в суточной дозе 100 мг дважды в сутки и менее 15 дней подряд. Европейская Комиссия подтвердила благоприятное соотношение пользы/риска при применении по вышеуказанным показаниям 20 января 2012 г. [3].

Надлежащее применение — ключевой фактор защиты здоровья пациентов. Держатель регистрационного удостоверения оригинального нимесулида (Helsinn Healthcare, Лугано, Швейцария) и Европейское Агентство по лекарственным средствам согласовали «обращение к медицинским работникам» (ОМР), в котором объяснялись благоприятные показатели пользы/риска нимесулида при применении по утвержденным показаниям.

После распространения этого ОМР компания Helsinn Healthcare финансировала обзор среди врачей-терапевтов европейских стран, чтобы убедиться в применении нимесулида в соответствии с последними рекомендациями Европейского агентства по лекарственным средствам. В этой публикации представлены результаты данного обзора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это исследование проведено для подтверждения надлежащего применения нимесулида терапевтами, давшими согласие на интервью и использование связанной информации. Анализ был основан на обзоре обезличенных данных и для него не использовались какие-либо новые исследования на людях или животных, проведенные любым из авторов.

Обзор был выполнен в октябре 2012 г. (примерно через 6 месяцев после распространения ОМР) в Болгарии, Чехии, Греции, Венгрии, Италии, Польше, Португалии, Словакии и Румынии. Для него применялась методология телефонных интервью с использованием компьютера (ТИИК). Этот способ пригоден в рамках данного обзора, так как позволяет охватить большое количество врачей из самых разных мест, тем самым гарантировав исчерпывающую картину. Ранее этот способ успешно применялся для медицинских исследований сердечно-сосудистых заболеваний и астмы [4, 5]. ТИИК основывается на телефонных интервью, когда интервьюер зачитывает вопросы и отмечает ответы в пунктах электронной анкеты с встроенной разветвленной логикой на компьютере, позволяющей пропустить неприменимые вопросы и при необходимости указать дополнительные подробности. Подход ТИИК повышает точность данных и стандартизацию между странами [6, 7].

Статистику врачей-терапевтов и списки получали из официальных данных от Министерства здравоохранения стран, а также «единой базы данных» мирового справочника информации о медицинских работниках [8]. В этом обзоре участвовали только врачи, назначавшие нимесулид. Чтобы убедиться в назначении нимесулида, предварительно задавали следующий вопрос: «В среднем, скольким пациентам в месяц вы назначаете препарат, содержащий нимесулид, в связи с любыми заболеваниями?» (Врач назначает препарат, если > 0).

Интервью содержало вопросы для получения следующих сведений: суточная доза, особенности пациентов, длительность лечения, причины применения и среднее количество пациентов, которым назначен нимесулид, в месяц. О представительности выборки терапевтов говорит случайный выбор контактов и распределение по географическим областям.

Данные о рабочей нагрузке (количестве принятых пациентов) собирали с помощью техники последнего пациента (каждого терапевта просили предоставить информацию о последнем пациенте, которому был назначен нимесулид; таким образом, в общей базе, составленной из выбранных врачей каждой из стран, учитывается последний случай назначения нимесулида пациенту. В связи со случайным процессом отбора можно считать, что техника последнего пациента дает истинное представление о характере назначения. Для сообщения данных использовали описательную статистику.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Врачи, назначающие препарат, и количество принятых пациентов в месяц

Из 1387 терапевтов, с которыми связались авторы, 1277 назначали нимесулид и были включены в анализ. Врачи, назначавшие нимесулид, составили 92 % опрошенных терапевтов во всех странах, вошедших в обзор, за исключением Венгрии (85 %), Португалии (81 %) и Греции (76 %). Число терапевтов, назначающих нимесулид, варьировало от 90 в Словакии и Греции до 200 в Польше и 201 в Италии. Размер выборки опрошенных терапевтов надежен, учитывая 95 % доверительный уровень с доверительным интервалом от 6,89 (Польша) до 10,28 (Греция). В целом, по оценкам, 119300 пациентов были направлены к 1277 терапевтам, назначающим нимесулид (диапазон от 2300 пациентов в Словакии до 46800 пациентов в Италии). По этим данным можно оценить, что в месяц нимесулид был назначен 31719 пациентам, диапазон от 1242 в Греции до 7457 в Италии.

Назначения в зависимости от терапевтических показаний

Анализируя сообщенные случаи по терапевтическим показаниям, можно отметить, что большинство назначений было сделано пациентам с острой воспалительной болью разного происхождения. В среднем, 72 % назначений нимесулида было сделано для симптоматического лечения заболеваний костей и суставов (рис. 1).

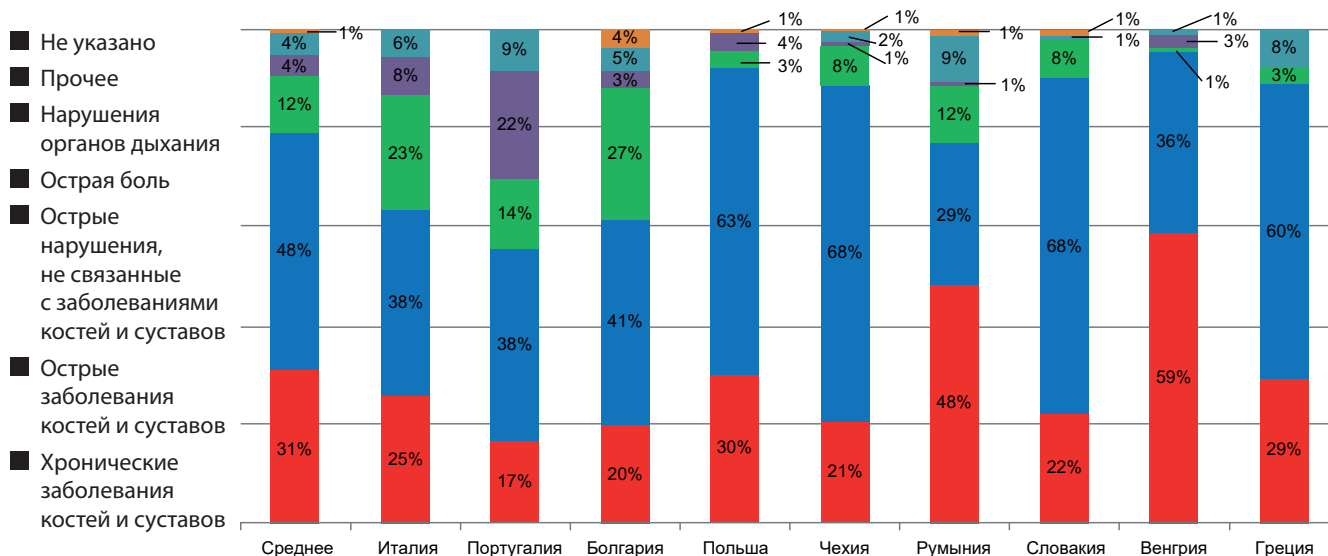


Рис. 1. Характер назначения исходя из ответа на вопрос «В связи с каким заболеванием этому пациенту был назначен нимесулид?», представленный как процент пациентов в зависимости от стран и групп заболеваний.

Примечание: общее количество пациентов, получавших нимесулид, по оценкам: Италия — 7457; Португалия — 1203; Болгария — 4107; Польша — 5380; Чехия — 3930; Румыния — 3210; Словакия — 2034; Венгрия — 3156; Греция — 1242.

Назначенная суточная доза

Примерно 30 % опрошенных назначали дозу 100 мг в сутки. 60 % указали дозу 100 мг дважды в сутки, и меньшинству пациентов была назначена доза 100 мг трижды в сутки, их число варьировало от 1 % в Болгарии, Чехии, Румынии и Венгрии до 10 % в Португалии. Средняя суточная доза составила 168 мг, от 161 мг в Греции до 190 мг в Словакии (рис. 2).

Длительность назначенного лечения

Доля случаев с длительностью лечения до 15 дней составила в среднем 95 %, от 98–100 % случаев в Италии, Португалии, Болгарии, Румынии и Греции до 91–92 % в Словакии и Польше. Всего 1 % пациентов получали лечение более 15 дней в Италии, Португалии и Польше; 4 % в Румынии; и 9 %, 12 % и 16 % в Словакии, Венгрии и Чехии, соответственно (рис. 3). Средняя длительность лечения в днях составила 9,4; от 5,4 в Италии до 13,6 в Чехии. Эти данные показывают, что длительность лечения в среднем не превышает 15 дней в значительном большинстве случаев, и дополнительно подтверждают надлежащее применение нимесулида.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нимесулид представляет собой НПВП с многофакторным механизмом действия, характеризующийся быстрым обезболивающим эффектом и хорошо подходящий для облегчения острой воспалитель-

ной боли [9]. Он доступен на рынке и широко применяется с 1985 г. Как и со всеми остальными НПВП, при назначении нимесулида необходимо тщательно оценить особенности и клиническое состояние пациента. Нимесулид необходимо использовать под наблюдением врача в соответствии с одобренными показаниями и информацией, содержащейся в ОХП [1, 3]. В настоящее время этот препарат рекомендуется при острых воспалительных и болезненных состояниях в дозе 100 мг дважды в сутки не более 15 дней, и его не следует назначать пациентам с риском гепатотоксических реакций или желудочно-кишечных кровотечений. Как и для всех НПВП, тяжелая сердечная недостаточность и почечная недостаточность являются дополнительными противопоказаниями [1]. Результаты этого обзора показывают, что нимесулид в целом назначался в соответствии с рекомендованными показаниями. Фактически, в большинстве случаев он назначался в связи с острыми болезненными состояниями. При большинстве назначений суточная доза не превышала рекомендованную — 100 мг дважды в сутки. Средняя длительность лечения была менее 15 дней в 98–100 % случаев назначения в Италии, Португалии, Болгарии, Румынии и Греции и в 91–92 % случаев назначения в Словакии и Польше, длительность лечения варьировала от 5,4 дней в Италии до 13,6 дней в Чехии. Общие результаты этого обзора показывают, что при назначении нимесулида пациентам с острой болью, обусловленной хроническим

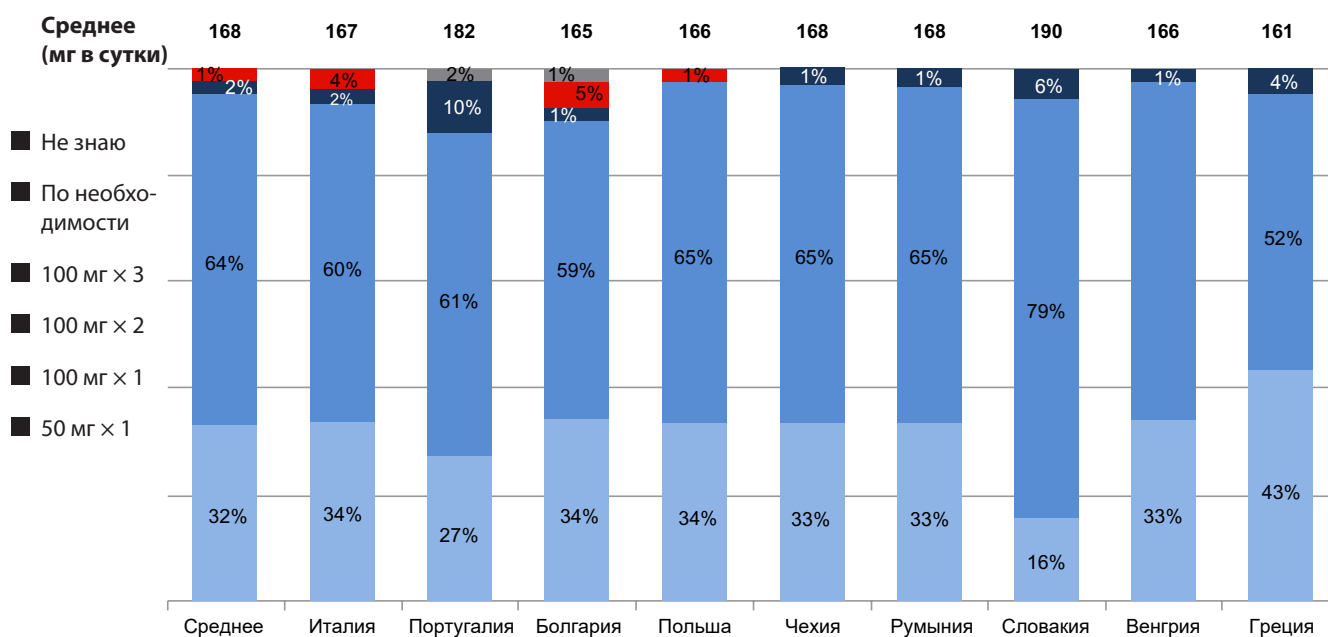


Рис. 2. Характер применения, исходя из вопроса «И в связи с какими заболеваниями вы назначили препарат этому пациенту?», представленный как процент пациентов в зависимости от стран.

Примечание: общее количество пациентов, получавших нимесулид, по оценкам: Италия — 7457; Португалия — 1203; Болгария — 4107; Польша — 5380; Чехия — 3930; Румыния — 3210; Словакия — 2034; Венгрия — 3156; Греция — 1242.

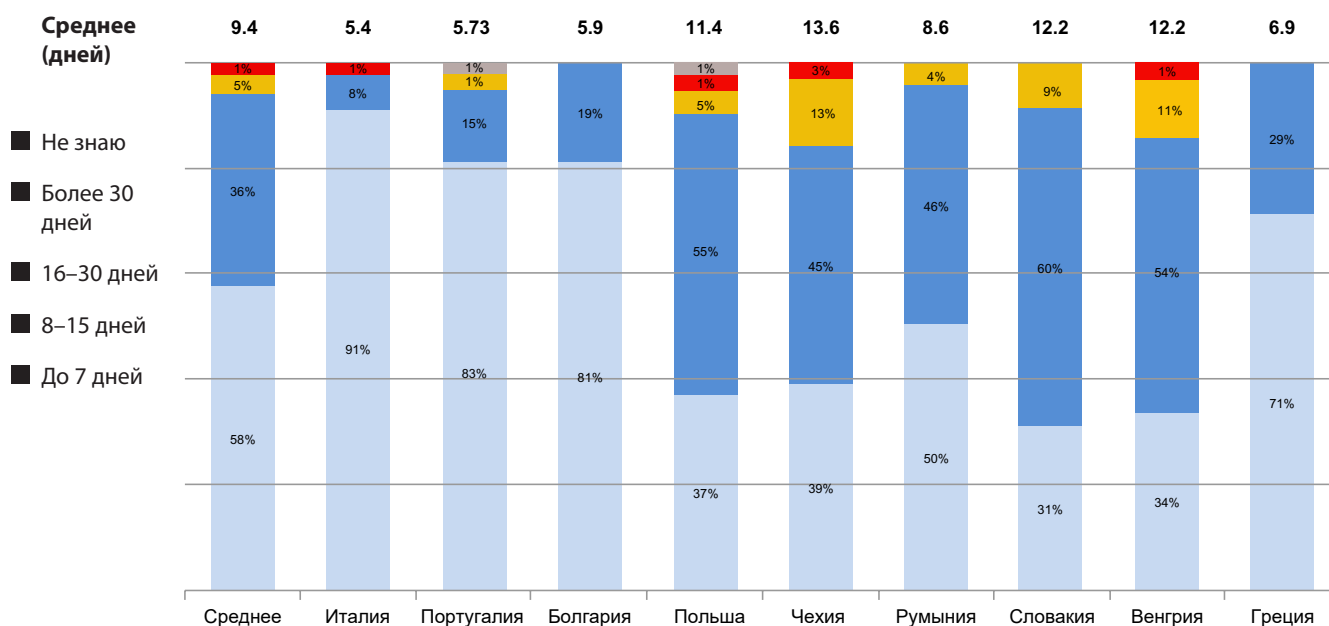


Рис. 3. Характер применения, исходя из ответа на вопрос «Какова была длительность назначенного лечения?», представленный как процент пациентов в зависимости от средней длительности лечения в днях.

Примечание: общее количество пациентов, получавших нимесулид, по оценкам: Италия — 7457; Португалия — 1203; Болгария — 4107; Польша — 5380; Чехия — 3930; Румыния — 3210; Словакия — 2034; Венгрия — 3156; Греция — 1242.

заболеванием, лечение обычно укладывается в рекомендованные 15 дней и рекомендованную дозу, что подтверждает симптоматическое применение этого препарата. Рекомендации по поводу противопоказаний в ОХП также выполняются. Благодаря надлежащему применению нимесулида в клинической практике в последние годы не было выявлено критических проблем безопасности по данным спонтанных сообщений, обзоров или опубликованных исследований. Таким образом, периодический отчет о безопасности лекарственного средства следует предоставлять в ЕМА раз в 3 года [10], а не раз в 6 месяцев, как в прошлом. В целом эти данные подтверждают положительное соотношение пользы/риска нимесулида при надлежащем применении.

С этой точки зрения важно отметить, что регистрационные удостоверения на системные формы нимесулида в странах Европейского Сообщества были обновлены по процедуре взаимного признания с неограниченным сроком действия в апреле 2014 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты этого обзора показывают, что нимесулид в целом назначается в соответствии с информацией, указанной в ОХП, в частности, в рекомендованной суточной дозе и длительности лечения. Что касается показаний, нимесулид назначен большому числу пациентов с острыми или хроническими заболеваниями костей и суставов. Доказательства преимущественного применения для симптоматического лечения в сочетании с результатами, показы-

вающими малую длительность курса лечения, дают основания полагать, что нимесулид применялся главным образом для лечения эпизодов острой боли у пациентов с хроническими нарушениями. Данные этого обзора показывают надлежащее применение нимесулида в европейских странах.

Литература

- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics. Annex III to the Commission Decision on Article 31 referral for nimesulide-containing medicinal products. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000275.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a. Updated January 20, 2012. Accessed July 28, 2014.
- European Medicines Agency Nimesulide — referrals. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000275.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a. Updated April 19, 2012. Accessed July 28, 2014.
- European Medicines Agency. Assessment report for Nimesulide containing medicinal products—Procedure number: EMEA/H/A-31/1261—20 January 2012 — Report Nr. EMA/73856/2012—Patient Health Protection. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500125574.pdf. Accessed July 28, 2014.
- Ketola E, Klockars M. Computer-assisted telephone interview (CATI) in primary care. *Fam Pract*. 1999;16:179–183.
- Anie KA, Jones PW, Hilton SR, Anderson HR. A computer-assisted telephone interview technique for assessment of asthma morbidity and drug use in adult asthma. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:653–656.
- Kelly J. Computer-assisted Telephone Interviewing (CATI). In: PJ Lavrakas. *Encyclopedia of Survey Research Methods*. Thousand Oaks, CA, USA: Sage Publications; 2008.
- Bailey KD. *Methods of Social Research*. 4th ed. New York, NY, USA: Simon & Schuster; 1994.
- Cegegidim. Healthcare Professional Databases. Available from: <http://www.cegegidim.com/solutions/life-sciences/cci/Pages/default.aspx>. Accessed July 28, 2014.
- Rainsford KD; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006;22: 1161–1170.
- European Medicines Agency. List of European Union Reference Dates and frequency of submission of PSURs (EURD List). Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910. Accessed July 28, 2014.

Фенотипы боли в спине: мультидоменный подход и алгоритм ведения пациентов

По материалам видеоконференции «Междисциплинарная неврология digital»
(26 июня, 2020 г., Москва)

Спикер:

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

Мы живем в эпоху великих научных открытий. Всего за 20 лет с начала нового тысячелетия полностью расшифрован геном человека, генная инженерия вышла на новый уровень и позволяет избирательно редактировать определенные гены, создана первая синтетическая бактериальная клетка, получены стволовые клетки путем эпигенетического программирования, разработано первое автономное искусственное сердце. Эти блестящие результаты научно-технического прогресса позволят в ближайшем будущем спасать и возвращать к нормальной жизни пациентов, у которых еще совсем недавно не было шансов на выздоровление. Медицина выходит на новый уровень, и это неоспоримо. Но в этой

новой реальности имеют место старые проблемы, в решении которых прогресс науки бессилён. И одна из таких проблем — это пациенты с хронической неспецифической болью в спине, число которых растет год от года и является ведущей причиной нетрудоспособности в мире [2, 3] (рис. 1).

За период с 2008 по 2017 г. различными коллективами авторов было разработано 15 клинических рекомендаций для этой категории пациентов, в основу которых положен стандартный подход к лечению, включающий назначение НПВП, антидепрессантов, лечебную физкультуру, психотерапию и направление на дополнительные обследования при отсутствии улучшения в течение 4 недель. Единственное,

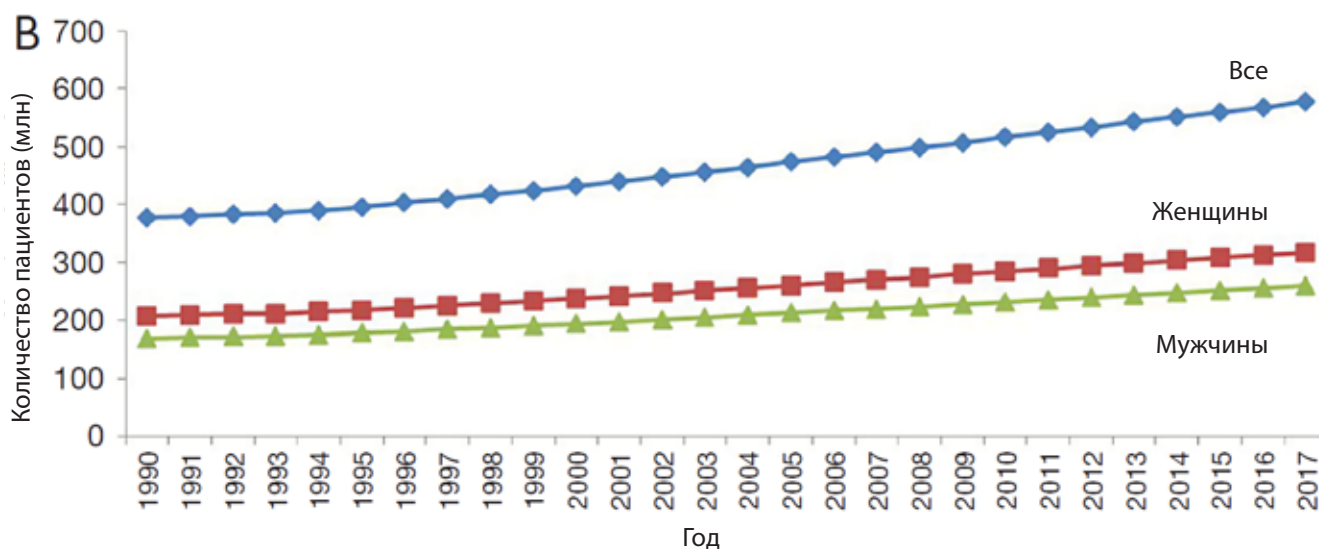


Рис. 1. Хроническая неспецифическая боль в спине — ведущая причина нетрудоспособности в мире

в чем расходились мнения авторов, это противоречия в эффективности различных нелекарственных и инвазивных подходов, включенных в рекомендации [4]. Но попытка найти одно терапевтическое решение для таких пациентов не увенчалась успехом ввиду высокой гетерогенности этой группы больных. Поэтому пришло время признать необходимость создания индивидуально-ориентированной программы терапии на принципах доказательной медицины для каждого пациента с учетом его предпочтений и клинического опыта лечащего врача.

МУЛЬТИДОМЕННЫЙ ПОДХОД

Концепция хронической неспецифической боли в спине как патологии позвоночника (остеохондроз, спондилез, грыжа межпозвоночного диска, фасеточный синдром) окончательно устарела, не оправдав себя как эффективный клинический инструмент. Результаты исследований продемонстрировали диссоциацию между морфологическими изменениями позвонков и клинической картиной боли. Хроническая неспецифическая боль в спине — это результат взаимодействия многочисленных факторов в тканях позвоночника (изменения в дисках, суставах, связках, фасциях, мышцах) и внешних факторов, в первую очередь психологических и социальных, таких как когнитивные функции, качество сна, уровень физической активности и конечно коморбидность. У каждого пациента взаимодействие этих факторов определяет развитие специфических патофизиологических механизмов боли, и, как следствие, индивидуальной клинической картины боли (фенотипа). Понимание этих процессов позволяет:

- пересмотреть подход к поиску анатомического источника боли как основного патогенетического фактора,
- признать многоочаговое возникновение хронической боли как результат сложного взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов,
- разработать новые принципы и алгоритмы терапии.

В 2020 г. практическим врачам стал доступен «Алгоритм мультидоменного скрининга для пациентов с хронической неспецифической болью в спине», который учитывает особенности фенотипа боли, факторы, влияющие на ее восприятие, и позволяет определять персональную тактику лечения для каждого пациента на основе биопсихосоциального подхода [5] (рис. 2).

Первый шаг — это определение наиболее важного домена «Фенотип боли», который отражает механизм возникновения болевого синдрома и дает возможность проведения дифференцированной

фармакотерапии и немедикаментозного лечения. В подавляющем большинстве случаев боль в спине у пациентов с исключенными опасными причинами (так называемые «красные флаги» — протрузия, грыжа, инфекционный процесс, новообразования) является следствием воспаления, для которого характерна следующая клиническая картина:

- боль сосредоточена в области повреждения и резко усиливается при движении,
- четкий характер воспроизведения боли при движении,
- при пальпации боль локализована,
- отсутствуют гипералгезия или аллодиния,
- возможно сочетание с другими симптомами воспаления (отек, покраснение).

При наличии вышеуказанных признаков с высокой долей вероятности из патогенеза болевого синдрома исключаются периферическая и центральная сенситизация, дизингибиция и мышечный спазм.

При воспалении активируются локальные ноцицепторы и рекомендуется назначение НПВП. При выборе препарата из этой группы важно сочетание эффективности и безопасности для конкретного пациента. Учитывая возрастную категорию, делается акцент на особенности образа жизни. Если на приеме молодой пациент без сопутствующих заболеваний, который заинтересован в скорейшем возвращении к обычному образу жизни, предпочтительно назначение селективных НПВП, в частности эторикосиба (Аторика® табс). Пожилым пациентам рекомендуется назначение классических неселективных НПВП в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением (например, Бруфен СР), которые гарантируют стабильную терапевтическую концентрацию при приеме один раз в сутки, обеспечивая высокий комплаенс и благоприятный профиль безопасности.

ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ ИБУПРОФЕН

Бруфен СР — первый в мире запатентованный ибупрофен, в котором была реализована smart-релиз технология постепенного высвобождения активного вещества из гелевой матрицы таблетки. При контакте с жидкой средой желудка на поверхности таблетки образовывается гель. Действующее вещество (ибупрофен) начинает высвобождаться из образовавшейся гелевой матрицы в процессе продвижения таблетки, которая распадается на более мелкие фракции при попадании в толстую кишку, увеличивая площадь гелевой поверхности. Эта технология позволяет обеспечить равномерное и пролонгированное высвобождение ибупрофена на протяжении всего ЖКТ от желудка до толстой кишки [6–8].

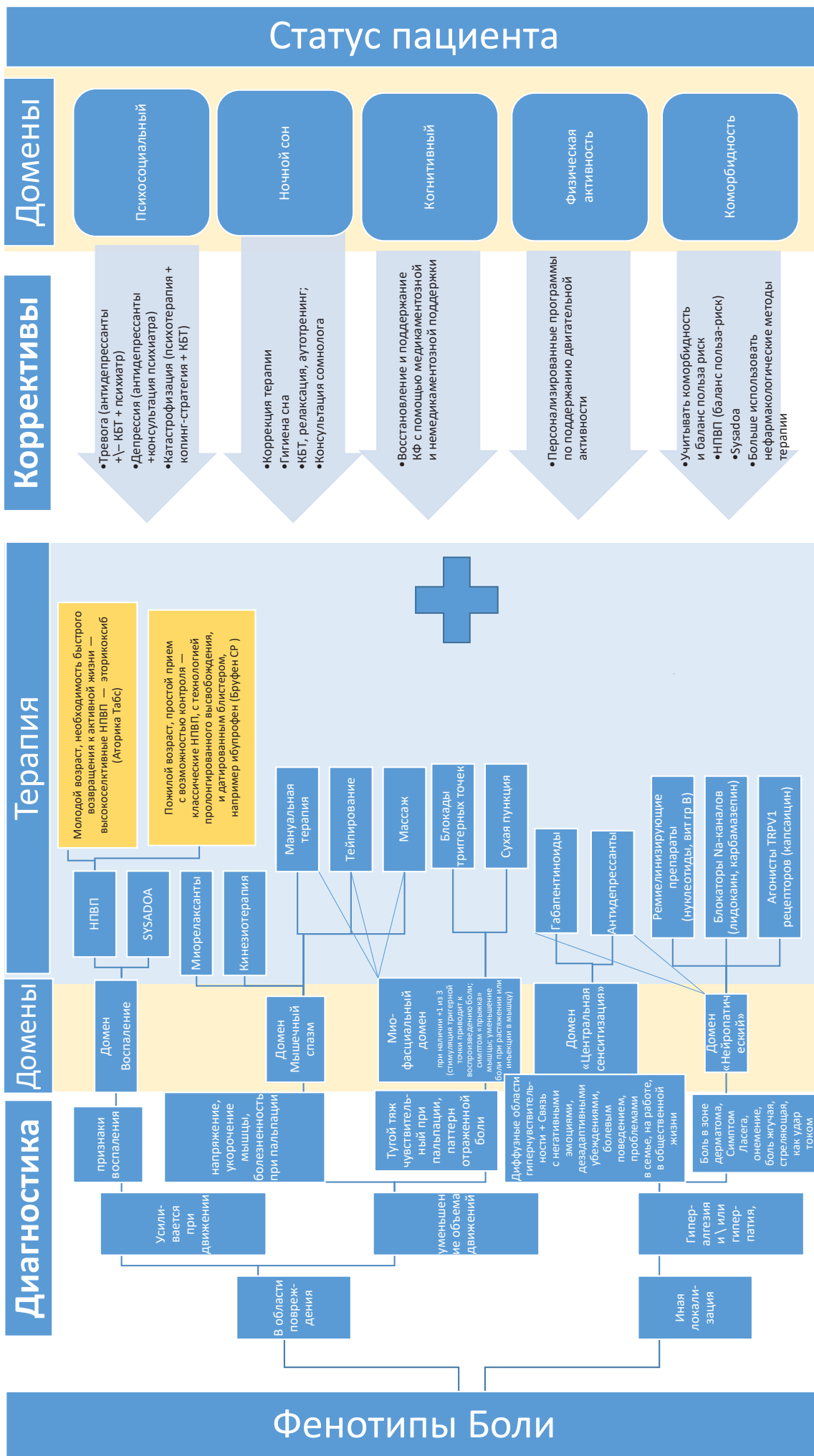


Рис. 2. Фенотип боли и статус пациента

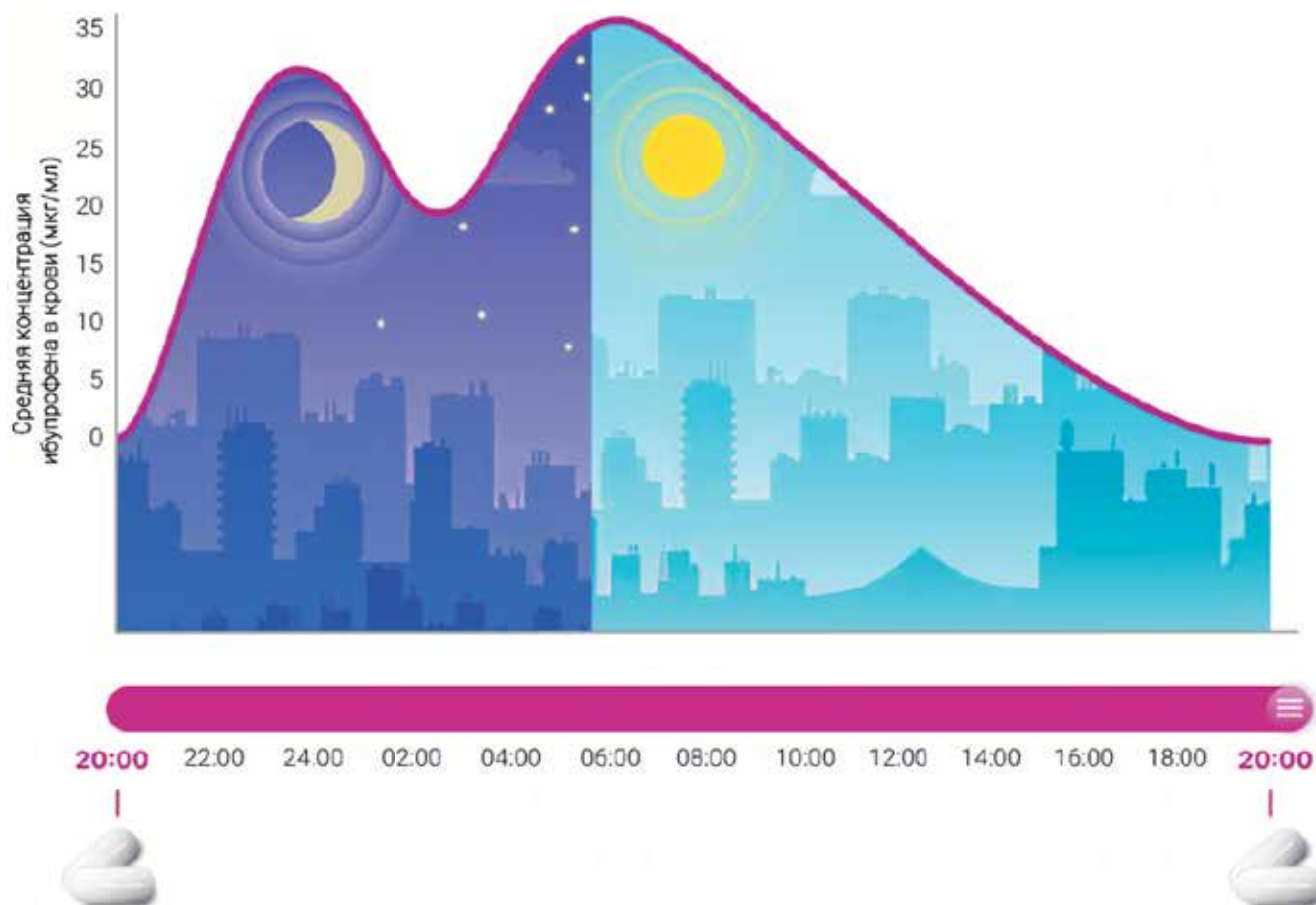


Рис. 3. Фармакокинетика Бруфена СР [8]

Преимущества Бруфена СР — ибупрофена с пролонгированным высвобождением:

- стабильная терапевтическая концентрация ибупрофена в течение суток (рис. 3),
- эффективное обезболивание в течение суток,
- снижение риска нежелательных явлений,
- улучшение качества сна,
- удобство приема — 1 раз в сутки.

БЕЗОПАСНОСТЬ ИБУПРОФЕНА

Благоприятный профиль безопасности ибупрофена в отношении ЖКТ был продемонстрирован в 52-недельном международном многоцентровом исследовании TARGET [9], в котором приняли участие 18325 пациентов старше 50 лет с остеоартритом. Пациенты были рандомизированы на три группы сравнения: 1 группа (9156 пациентов) — назначен лумиракоксиб (не зарегистрирован в России) в дозе 400 мг, 2 группа (4415 пациентов) — ибупрофен в максимально допустимой дозировке 2400 мг в день в три приема по 800 мг, 3 группа (4754 пациента) — напроксен в дозе 1000 мг в день (максимальная доза 1750 мг) в два приема по 500 мг. По итогам исследования число пациентов с серьезными осложнениями со стороны верхних отделов ЖКТ при терапии ибу-

профеном в максимально допустимых дозировках в течение года составило менее 1 % [9].

ЦЕНТРАЛЬНОЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИБУПРОФЕНА

Все больше данных свидетельствует о том, что ингибирование циклооксигеназы как на периферических, так и на центральных участках может способствовать обезболивающему действию НПВП, причем преобладающий клинический эффект опосредуется централизованно. В исследовании Hodkinson DJ и соавт. [10] изучили церебральный ответ на ибупрофен в дооперационном и послеоперационном периоде, используя клиническую модель боли, включающую удаление третьего моляра и визуализацию количественного ASL — arterial spin labelling, чтобы зафиксировать изменения текущей нервной активности. Одновременно со сканированием ASL использовались визуальные аналоговые шкалы для оценки субъективного восприятия боли. В процессе исследования было обнаружено, что независимо от антиноцицептивного действия ибупрофен не влияет на регионарный церебральный кровоток в условиях отсутствия боли (до операции), однако в послеоперационном периоде наблюдается повышен-

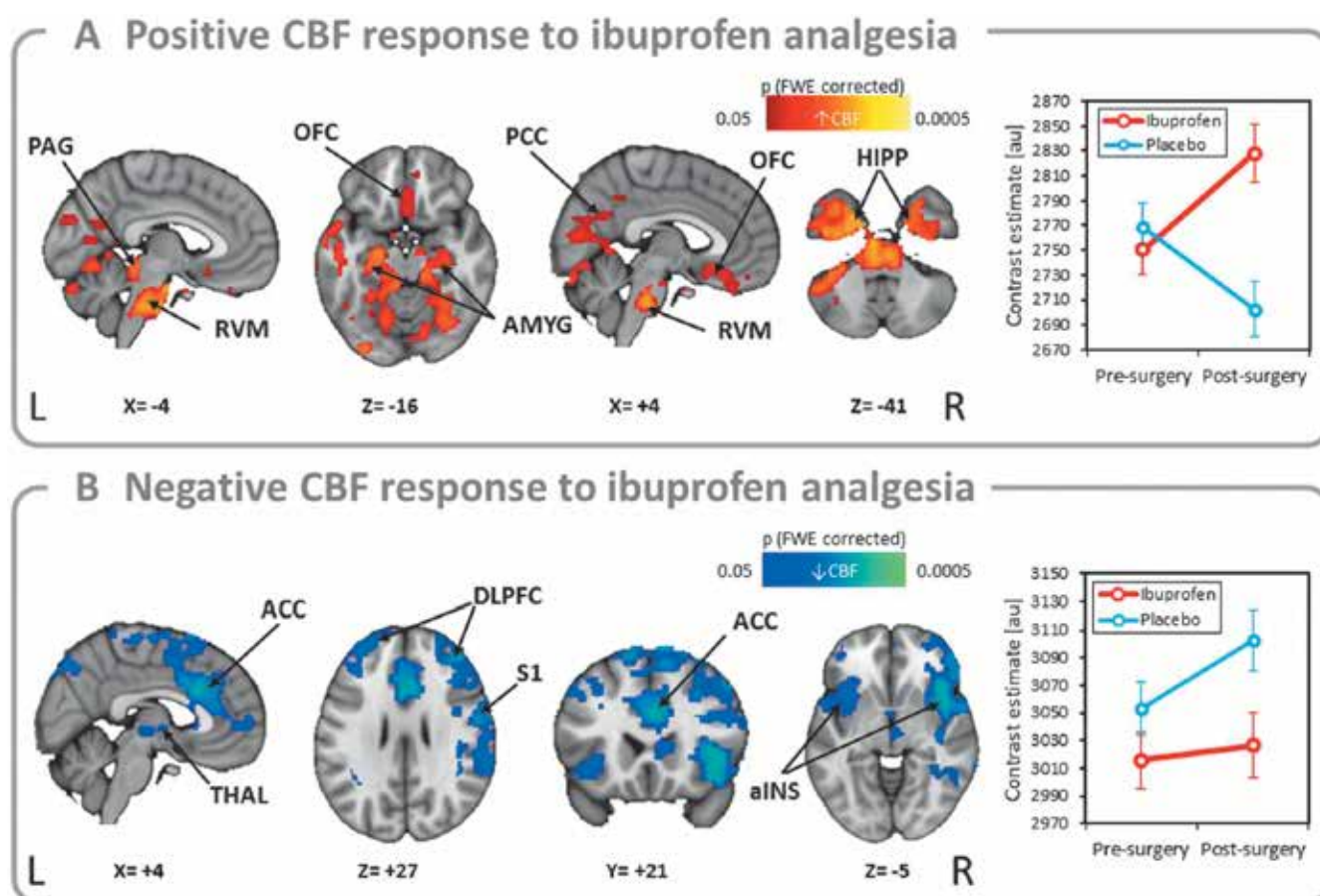


Рис. 4. Центральное анальгетическое действие ибупрофена

ная активация модулирующих цепей сверху вниз, что сопровождается уменьшением боли. Результаты исследования демонстрируют центральное анальгетическое действие ибупрофена, которое реализуется в двух различных областях мозга (рис. 4) [10].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭТОРИКОКСИБА

Эторикоксиб — высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 с доказанной клинической эффективностью и оптимальной скоростью наступления обезболивающего эффекта. Селективность препарата способствует снижению риска развития осложнений со стороны ЖКТ и обеспечивает лучшую переносимость у пациентов с ранее выявленной аллергической реакцией на НПВП. На фоне приема эторикоксиба реализуется не только его обезболивающее и противовоспалительное действие, но и улучшается двигательная активность у пациентов с ревматическими заболеваниями. В неврологической практике эторикоксиб, прежде всего, рекомендуется при боли в спине, вызванной фасеточным синдромом (при остеоартрите суставов позвоночника).

В аналитической работе Ramey D. и соавт. исследовалась частота нежелательных явлений со сторо-

ны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в клинических испытаниях эторикоксиба по сравнению с другими представителями класса НПВП. Результаты мета-анализа исследований с участием 5441 пациентов показали, что на фоне приема эторикоксиба в дозе 60–120 мг суммарная частота нежелательных явлений составила 1,24 %, что в 2 раза меньше, чем у пациентов, получавших различные НПВП — суммарно 2,48 % ($p < 0,001$). Полученные данные подтверждают высокий уровень переносимости эторикоксиба у пациентов с высоким риском гастропатий [12].

В исследовании Curtis S. и соавт. оценивался риск развития тромботических осложнений на фоне приема эторикоксиба по сравнению с традиционными НПВП. Объединенный набор данных включал клиническую информацию о 6500 пациенто-лет воздействия препаратов и больных с диагнозами — ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит и хроническая боль в нижней части спины. Проведенный масштабный анализ не обнаружил значимых различий в частоте тромботических осложнений у пациентов, получавших эторикоксиб, по сравнению с неселективными НПВП [13].

Рекомендуемые дозы эторикоксиба при различных заболеваниях

Острый подагрический артрит — 120 мг в сутки не более 8 дней

Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит — 90 мг в сутки

Остеоартрит — 30/60 мг в сутки

Острая боль после стоматологических операций — 90 мг в сутки не более 3 дней

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭТОРИКОКСИБА

Известно, что противовоспалительное и обезболивающее действие эторикоксиба связано со сложным биологическим процессом, в котором задействовано множество путей, мишеней и факторов. Основной фармакологический эффект эторикоксиба связан с блокадой циклооксигеназы-2 и снижением синтеза провоспалительных простагландинов, которые принимают участие в разнообразных патологических процессах: сенситизации ноцицепторов, аутоиммунных и иммуновоспалительных реакциях, дифференциации и активации остеокластов, продукции цитокинов, факторов роста, продуктов перекисного окисления и др. Соответственно, подавление циклооксигеназы-2 влияет не только на снижение интенсивности боли, но и на развитие процессов, ответственных за ее хронизацию, — в частности, неоангиогенеза, пролиферации фибробластов, развития остеоцитов и нейропластических изменений ноцицептивных нейронов [14, 15]. Важный аспект анальгетического действия НПВП — возможность влияния на центральные элементы ноцицептивной системы и нейропластические процессы. Ряд экспериментальных работ показывают, что НПВП способны подавлять развитие центральной сенситизации, реакцию глиальных клеток и гипералгезию ноцицептивных нейронов [16–18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алгоритм мультидоменного скрининга для пациентов с хронической неспецифической болью в спине позволяет учитывать особенности фенотипа боли, факторы, влияющие на ее восприятие, и определять персональную тактику лечения для каждого пациента на основе биопсихосоциального подхода. Для предотвращения хронизации неспецифической боли в спине и терапии в остром периоде рекомендуется применение традиционных НПВП, в частно-

сти пролонгированной формы ибупрофена (Бруфен СР). Селективный ингибитор циклооксигеназы-2 эторикоксиб (Аторика® табс) назначается пациентам с остеоартритом суставов позвоночника с клинически выраженным фасеточным синдромом и жалобами на боль в спине. Индивидуально подобранная рациональная фармакотерапия в сочетании с комплексными рекомендациями по коррекции образа жизни гарантируют терапевтический успех и улучшение качества жизни у клинически сложной категории пациентов с неспецифической болью в спине.

Литература

- Rainsford KD (1999a) History and development of ibuprofen. In: Rainsford KD (ed) Ibuprofen. A critical bibliographic review. Taylor & Francis, London: pp 3–24.
- Wu A., March L., Zheng X. et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med* 2020 Mar;8 (6):299.
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 August 22; 86 (9995).
- Crystian B. Oliveira et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *European Spine Journal* (2018) 27:2791–2803.
- Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Мультидоменный подход к терапии пациентов с хронической неспецифической болью в спине. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020; 120 (7):113–120.
- Wilson CG, Washington N, Greaves JL. Bimodal release of ibuprofen in a sustained-release formulation: a scintigraphic and pharmacokinetic open study in healthy volunteers under different conditions of food intake. *Int J Pharmaceutics* 1989;50:155–61.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Бруфен СР от 13/02/2019.
- Flavell Matts SG, Hazelman BL, Houben H, et al. Controlled study of once-daily sustained-release ibuprofen in osteoarthritis. *Curr Ther Res* 1993;53:394–400.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E. et al.; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665–74.
- Hodkinson DJ et al. Cerebral analgesic response to nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. *Pain* 2015;156 (7):1301–10.
- Schumacher H., Boice J., Dahikh D. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1488–92.
- Ramey D., Watson D., Yu C., et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin.*, 2005, 21 (5): 715–722
- Curtis S., Ko A., Bolognese J., et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib. *Curr Med Res Opin.*, 2006, 22 (12): 2365–2374.
- Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, et al. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851 (4): 414–21. doi: 10.1016/j.bbailp. 2014.07.008. Epub 2014 Jul 17.
- Grösch S, Niederberger E, Geisslinger G. Investigational drugs targeting the prostaglandin E2 signaling pathway for the treatment of inflammatory pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 Jan;26 (1):51–61. doi: 10.1080/13543784.2017.1260544. Epub 2016 Nov 20.
- Dong X, Hu Y, Jing L, Chen J. Role of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, calcitonin gene-related peptide and cyclooxygenase-2 in experimental rat models of migraine. *Mol Med Rep*. 2015 Aug;12 (2): 1803–9. doi: 10.3892/mmr. 2015.3616. Epub 2015 Apr 15.
- Eisenach JC, Curry R, Tong C, et al. Effects of intrathecal ketorolac on human experimental pain. *Anesthesiology*. 2010 May; 112 (5):1216–24.
- Jakubowski M, Levy D, Kainz V, et al. Sensitization of central trigeminovascular neurons: blockade by intravenous naproxen infusion. *Neuroscience*. 2007 Aug 24;148 (2): 573–83.

БРУФЕН СР — терапия боли в квадрате

НОВЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ НПВП
ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА



Ибупрофен

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 800 мг (№ 14 и № 28)

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Код АТХ: M01AE01¹

R_x Отпускается по рецепту врача



БРУФЕН СР — первый ибупрофен с однократным приемом (1 раз в сутки), оказывает пролонгированное действие за счет smart-релиз технологии постепенного высвобождения активного вещества из гелевой матрицы таблетки^{1,2}

Показания к применению¹

выдержка из инструкции по применению

- Воспалительные и дегенеративные заболевания: ревматоидный артрит и др.
- Заболевания околосуставных тканей, включая ревматические: плечелопаточный периартрит и др.
- Повреждение мягких тканей: травматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата и др.
- Ослабление болевого синдрома легкой или средней степени выраженности при: головной боли и др.
- Воспалительные процессы в малом тазу: аднексит, альгодисменорея

На правах рекламы. VER2168348 (v1.0) от 17.11.2020

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Бруфен СР вы можете найти на сайте: <https://products.veropharm.ru>


veropharm

АО «ВЕРОФАРМ»
107023, Россия, Москва, Барабанный пер., 3.
Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28
E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru

Ссылки:

- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бруфен СР. Рег. уд. П N011126
- <https://grls.rosminzdrav.ru> от 17.01.2019

Жизненные навыки, достаток, здоровье и благополучие в последующей жизни

(реферативный перевод)

Источник: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1616011114.

Andrew Steptoe^{a,1}, Jane Wardle^a

^a Кафедра эпидемиологии и общественного здравоохранения, Университетский колледж, Лондон WC1E 6BT, Великобритания

¹ E-mail: a.steptoe@ucl.ac.uk

ВВЕДЕНИЕ

Жизненные навыки играют ключевую роль в успешном образовании и работе в молодом возрасте, однако их значимость в старшем возрасте неопределенна. Здесь мы измерили пять жизненных навыков — сознательность, эмоциональную стабильность, целеустремленность, контроль и оптимизм — у 8119 мужчин и женщин в возрасте 52 года и старше (в среднем 66,7 года). Мы показали, что количество навыков связано с достатком, доходом, субъективным благополучием, меньшей вероятностью депрессии, социальной изоляции и одиночества, более близкими отношениями, лучшим здоровьем по самооценке, меньшим числом хронических болезней и меньшей вероятностью ухудшения способностей к повседневной деятельности, большей скоростью ходьбы и благоприятными объективными биомаркерами (концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности, витамина D и С-реактивного белка и меньшим центральным, или висцеральным, ожирением). Жизненные навыки также позволяли прогнозировать психологическое благополучие, меньшее одиночество и меньшее число новых хронических заболеваний и физических нарушений за 4-летний период. При этих анализах учитывались возраст, пол, социально-экономическое положение родителей, образование и когнитивная функция. Ни один из жизненных навыков по отдельности не был ответственен за наблюдаемые нами связи, а также не определялся такими факторами, как социально-экономическое положение или здоровье. Несмотря на невзгоды в позднем возрасте, жизненные навыки влияют на ряд долгосрочных результатов, и сохранение этих атрибутов может быть полезно в пожилом возрасте.

Жизненные навыки — это набор персональных характеристик и способностей, которые, как полага-

ют, повышают шансы на успех и благополучие в жизни. К ним относятся упорство и целеустремленность («сила воли»), сознательность, самоконтроль, социальные навыки, уверенность в себе, оптимизм и эмоциональная стабильность [1–3]. Часто их описывают как «некогнитивные», чтобы дифференцировать от когнитивных способностей и уровня интеллекта. Термин «навык» используется вместо «черта характера», отчасти чтобы подчеркнуть, что эти характеристики не являются неизменными и их можно развить, хотя многие жизненные навыки частично унаследованы [4, 5]. Обнаружено, что различные жизненные навыки в детстве и подростковом возрасте являются прогностическими показателями лучших успехов в образовании, будущей карьере, лучшего поведения в обществе и здоровья [2, 6, 7]. Воспитание жизненных навыков в молодом возрасте представляет основной интерес для тех, кто определяет политику образования, предотвращения преступлений, общественного порядка, трудоустройства и здравоохранения [8].

Исследования с участием людей среднего и пожилого возраста показали связи между отдельными характеристиками, такими как сознательность, оптимизм и эмоциональная стабильность, и рядом долгосрочных результатов, относящихся к общественной жизни и здоровью [9–14]. Однако исследований сочетаний атрибутов мало [15, 16], и немного известно о важности накопления жизненных навыков для экономических, социальных, биологических показателей и здоровья в пожилом возрасте. Таким образом, мы исследовали, связано ли количество навыков в пожилом возрасте с разнообразными долгосрочными результатами с учетом обстоятельств детства, образования и когнитивных способностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2010 г. мы оценили пять основных жизненных навыков в выборке из 8119 мужчин и женщин в возрасте от 52 до более 90 лет (среднее 66,7 лет), участвовавших в английском долговременном исследовании старения [17], в когорте, представительной для национальной популяции. Это были следующие пять навыков: сознательность, эмоциональная стабильность, целеустремленность, оптимизм и чувство контроля, индекс количества жизненных навыков определяли по высочайшей категории ответа для каждого аспекта (таблица). По этой классификации 29,4% респондентов имели низкие жизненные навыки (невысокие оценки по всем характеристикам), 30,8% имели один, 20,6% два, 11,9% три и 7,4% — 4 или 5 навыков. Бинарная логистическая регрессия и регрессия обычным методом наименьших квадратов использовалась для оценки зависимости между количеством жизненных навыков и долговременными результатами, относящимися к экономическим, психосоциальным, биологическим показателям, здоровью и физическим способностям. При всех анализах учитывали возраст, пол, социально-экономический статус семьи, уровень образования и когнитивную функцию в данный момент, чтобы установить, что связи между жизненными навыками и долговременными результатами не были обусловлены социально-экономической обеспеченностью или когнитивными способностями. Мы наблюдали умеренную зависимость между количеством жизненных навыков и всеми независимыми переменными, кроме пола; при оценке зависимости каждого жизненного навыка от независимых переменных с помощью регрессии значение r^2 варьировало от 0,009 до 0,056, с r^2 0,025 для накопленных жизненных навыков. Взаимная корреляция между пятью жизненными навыками также была от низкой до умеренной.

Связи между жизненными навыками и экономическими и психосоциальными факторами кратко представлены на рис. 1. Обнаружена положительная зависимость между пропорцией участников в наибольшем квартиле достатка и количеством жизненных навыков, значения варьировали от 18,7% в низкой категории до 26,4% в категории 4 или 5 жизненных навыков. Отношение шансов (ОШ) с поправкой на независимые переменные выросло с 1,22 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,43, $p = 0,015$) у участников с одним навыком до 1,62 (95% ДИ 1,29–2,04) для участников с 4 или 5 навыками по сравнению с участниками с низкими жизненными навыками. Мы обнаружили сходный градиент среди категорий жизненных навыков при оценке по доходу семьи со значительно большим отношением шансов на попадание в верхний квартиль дохода при обладании двумя (ОШ = 1,23), тремя (ОШ = 1,27), и че-

тырьмя или пятью (ОШ = 1,48) навыками. Эти анализы также показали независимую связь профессии родителей, уровня образования и оценки когнитивных способностей с достатком и доходом.

ЗНАЧИМОСТЬ

Жизненные навыки, такие как упорство, сознательность и контроль, важны в молодом возрасте. Наши результаты дают основания полагать, что они также значимы в последующем. Более высокие оценки по пяти жизненным навыкам (сознательность, эмоциональная стабильность, целеустремленность, контроль и оптимизм) были связаны с экономическим успехом, социальным и субъективным благополучием и лучшим здоровьем в старшем возрасте как при единовременной оценке, так и при оценке на протяжении некоторого периода. Ни один из отдельных атрибутов не был важнее других; скорее, эффекты зависели от накопления жизненных навыков. Наши результаты дают основания полагать, что воспитание и поддержание этих навыков во взрослой жизни может иметь значение для здоровья и благополучия в старшем возрасте.

Субъективное благополучие оценивали в понятиях удовольствия от жизни, используя меру, позволяющую, как показано ранее, прогнозировать меньшую смертность и функциональные нарушения [18, 19]. Средние оценки с поправкой на независимые переменные были выше у респондентов с большим количеством жизненных навыков, со значительным градиентом между категориями навыков ($p < 0,001$, рис. 1). И наоборот, пропорция участников, сообщивших о значимых симптомах депрессии, снизилась с 22,8% среди людей с низкими жизненными навыками до 3,1% среди обладающих четырьмя или пятью навыками. Это различие соответствовало значительному (93%) снижению многопараметрического скорректированного отношения шансов депрессивных симптомов в категории 4 или 5 навыков в сравнении с низкой категорией.

Жизненные навыки были связаны с рядом долговременных результатов в общественной жизни, меньшей социальной изоляцией, большим количеством близких отношений, меньшим одиночеством и более частым волонтерством у участников с большим числом навыков (рис. 1). Во всех случаях мы наблюдали линейный градиент по категориям навыков ($p < 0,001$). Например, в наибольшем терциле по одиночеству пропорция респондентов с низкими навыками составила 49,6%, а с 4 или 5 навыками — снизилась до 10,5%. С увеличением количества жизненных навыков частота случаев регулярной волонтерской деятельности увеличилась с 28,7 до 40,0%.

Значение жизненных навыков также было очевидным в домене здоровья (рис. 2). Состояние здоровья по самостоятельной оценке — широко использу-

Таблица. Определение навыков

Фактор	Мера	Пропорция респондентов, имеющих навык, %
Сознательность	Высочайший квартиль (с возможностью идентичных данных) по 4-балльной шкале сознательности	23,3
Эмоциональная стабильность	Наименьший квартиль (с возможностью идентичных данных) по 6-балльной шкале невротического состояния	29,5
Упорство	Максимальная оценка при ответе на вопрос о чувстве целеустремленности	20,5
Оптимизм	Максимальные оценки по двум пунктам для оценки оптимизма: «я чувствую, что жизнь полна возможностей» и «будущее представляется мне хорошим»	24,7
Контроль	Максимальные оценки по утверждению о контроле в большинстве ситуаций	40,7

щийся показатель общего состояния здоровья, позволяющий прогнозировать будущую смертность [20]. Пропорция респондентов, оценивавших свое здоровье как удовлетворительное или плохое (в сравнении с превосходным, очень хорошим или хорошим), составила 36,7% среди людей с низкими жизненными навыками и 6% среди людей с четырьмя или пятью навыками. Наличие одного или нескольких серьезных хронических заболеваний (например, ишемическая болезнь сердца, рак, диабет) также характеризовалось линейным градиентом по мере повышения количества жизненных навыков; скорректированное отношение шансов хронического заболевания составило 0,53 (95% ДИ 0,44–0,65) у людей с большинством жизненных навыков. Зависимость между жизненными навыками и распространенностью затруднений при повседневной деятельности (ПД) была обратной. И наоборот, скорость ходьбы, объективная мера, позволяющая прогнозировать будущую смертность в пожилых выборках [21], была значительно выше у индивидов с большим количеством навыков.

Объективные биомаркеры, в том числе показатели биохимического анализа крови, определялись у большинства респондентов во время визита на дом медсестры, участвовавшей в проведении исследования, в 2012 г. Четыре показателя представлены на рис. 2, и для всех показана положительная зависимость от жизненных навыков. Так, пропорция респондентов с низким содержанием «хорошего» холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) снизилась с 12,7 до 8,8% в зависимости от категории по жизненным навыкам. Обнаружена положительная зависимость между количеством жизненных навыков и концентрацией витамина D, тогда как концентрация маркера воспаления — С-реактивного белка — была ниже у участников с большим числом навыков. Центральное ожирение, показатель распределения жира, в наибольшей степени связанный с метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, было наибольшим у людей с низким числом

жизненных навыков. По сравнению с индивидами с низкими навыками по нашей классификации, отношение шансов центрального ожирения с поправкой на независимые переменные составило 0,71% (95% ДИ 0,59–0,84) у людей с тремя и 0,78 (95% ДИ 0,64–0,97) у людей с четырьмя или пятью навыками.

Этот единовременный анализ не позволяет сделать выводы о временной последовательности связей между жизненными навыками, поэтому мы провели долговременный анализ на протяжении 4-летнего периода (2010–2014), чтобы установить, позволяют ли жизненные навыки в исходный момент прогнозировать изменения в экономических, социальных показателях, здоровье и благополучии со временем. Эти анализы были взвешенными, чтобы принять во внимание отсутствие ответа в 2014 г. Количество навыков не позволяло прогнозировать изменения в достатке или доходе за этот период. Однако большее количество навыков позволяло прогнозировать более высокое удовлетворение от жизни и меньшую частоту депрессии на протяжении 4-летнего периода наблюдения даже после статистической поправки на исходную степень удовлетворения от жизни и депрессии соответственно (рис. 3). В социальном домене жизненные навыки позволяли прогнозировать число близких отношений и степень одиночества в 2014 г. с поправкой на уровень в 2010 г.

Обнаружена обратная зависимость между жизненными навыками в исходный момент и удовлетворительным или плохим здоровьем по собственной оценке в период последующего наблюдения, со статистической поправкой на исходное состояние здоровья по самооценке. По жизненным навыкам также было возможно прогнозировать развитие серьезных заболеваний на протяжении 4-летнего периода; у 51,7% участников с низкими жизненными навыками развилось одно или несколько хронических заболеваний, а в группе 4 или 5 навыков эта цифра упала до 40,4%, со значительным градиентом в промежуточных категориях (рис. 3). Самым распространенным новым за-

болеванием в этой пожилой популяции был артрит; однако градиент сохранился, когда артрит исключили из анализа. Количество навыков позволяло прогнозировать снижение способности к ПД за 4-летний период у участников, не имевших проблем с ПД в исходный момент; у 16% индивидов в категории низких навыков возникли затруднения при ПД по сравнению с 9,2% в категории 4 или 5. И наконец, мы также проанализировали скорость ходьбы в 2014 г. у респондентов в возрасте 60 лет и старше. В среднем в этой популяции скорость ходьбы значительно упала, однако у участников с большим числом жизненных навыков осталась значительно выше, даже с учетом исходных различий. Следует отметить, что при всех анализах нескорректированные связи между жизненными навыками и долговременными результатами были выше, чем в полностью скорректированных моделях.

Эти данные основаны на накоплении пяти жизненных навыков, однако вероятно, что один конкретный атрибут имеет преобладающее значение для связей с другими долговременными результатами. Таким образом, мы провели серию анализов, в которых последовательно удаляли по одному из атрибутов из индекса жизненных навыков. Результаты указывают, что значительные линейные градиенты среди долговременных результатов с различными сниженными показателями жизненных навыков остаются выраженными. Данных в пользу большей значимости какого-либо из пяти жизненных навыков мало.

Мы рассмотрели три возможных альтернативных объяснения результатов. Первое — что эти связи между жизненными навыками и долговременными результатами определяются различиями в социально-экономических ресурсах. Так как мы обнаружили, что большее количество жизненных навыков коррелирует с большим достатком, вероятно, что достаток ответственен за все остальные связи. В последующем мы повторили все анализы с введением статистической поправки на достаток в исходный момент. Результаты почти не дали доказательств такого эффекта, и градиенты по категориям жизненных навыков как при единовременной оценке, так и при оценке на протяжении некоторого периода сохранялись даже с поправкой на достаток. Вторая возможность заключается в том, что здоровье является ключевым определяющим фактором этих данных, и лучшее здоровье людей с большим числом жизненных навыков ответственно за другие связи. Когда мы повторили анализы со статистической поправкой на здоровье по самооценке, некоторые из связей между жизненными навыками и долговременными результатами, относящимися к здоровью, были менее выражены, предположительно потому, что эти меры коррелируют напрямую, однако градиенты для большинства

долговременных результатов по-прежнему сохранились. И наконец, вместо того, чтобы определять присутствие навыков путем классификации каждого компонента на категории, мы вычислили средние стандартизированные оценки по всему распределению каждого жизненного навыка. Когда мы анализировали обобщенные жизненные навыки как непрерывную переменную, характер результатов был таким же, как при основном анализе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошо известно, что некоторые высокоинтеллектуальные люди, либо выходцы из привилегированной среды, не добиваются успеха из-за недостаточной силы характера, тогда как менее одаренные люди, которые надежны и самодисциплинированы, достигают своих целей [22]. Так называемые некогнитивные жизненные навыки имеют решающее значение в раннем возрасте, однако наши данные указывают, что они остаются значимыми и в последующем.

Хотя результаты наблюдений не позволяют установить причинную связь, мы учли когнитивную функцию, образование и семейные корни, таким образом, исключив их из влияния на связи с жизненными навыками. Кроме того, наши данные, говорящие, что количество жизненных навыков связано с благоприятными показателями в ряде доменов, включая экономический успех, ментальное благополучие, социальную функцию, здоровье, физические возможности и биомаркеры, указывают, что искажение оценки неучтенными факторами маловероятно. Анализ данных на протяжении определенного периода дает дополнительные аргументы в пользу значимости жизненных навыков, хотя мы не можем учесть какие-либо тенденции, имевшие место до исходного момента. Концепция жизненных навыков охватывает несколько аспектов личных возможностей, не все из которых оцениваются здесь. Мы не использовали меры социальных навыков, эмпатии или уверенности в себе, которые часто считают значимыми навыками [1, 7, 22]. Исследование учитывает не только опубликованные в литературе данные о жизненных навыках в детстве, но и данные из психологии черт характера и способностей, которые связаны со многими различными долговременными результатами во взрослой жизни, включая здоровье, стабильность брака, результаты на рынке труда, оценку кредитоспособности и биологические показатели, связанные со здоровьем [11, 23–25]. Сообщалось о связях между сочетанием оптимизма, самоуважения и социальной поддержки и объективными показателями здоровья [16, 26], при этом оптимизм, самоконтроль и самоуважение были связаны с меньшей вероятностью системных воспалительных заболеваний при более

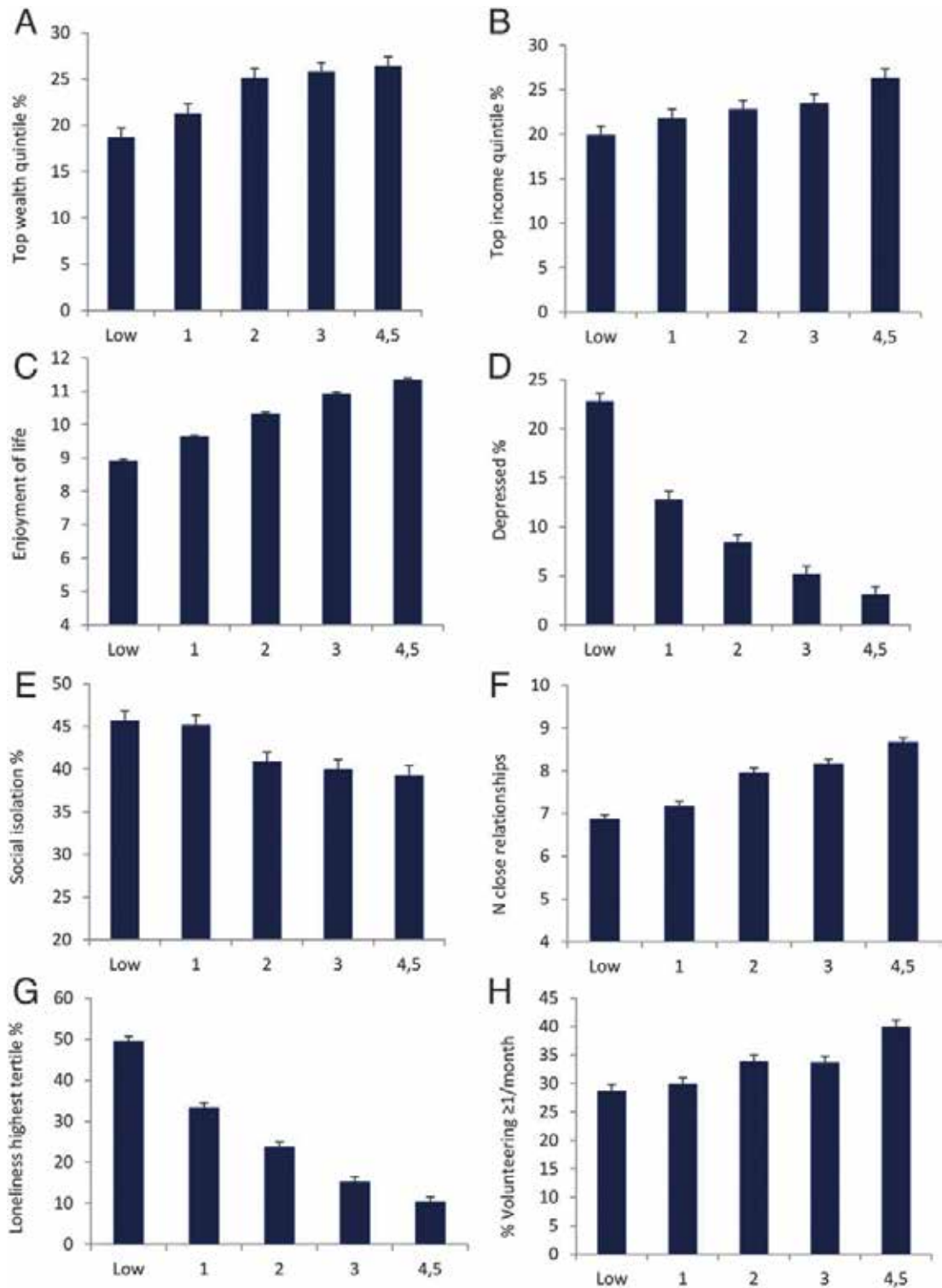


Рис. 1. Связи между жизненными навыками и долговременными результатами, относящимися к экономическим, психологическим и социальным показателям, при единовременной оценке. Горизонтальная ось в каждой группе показывает число жизненных навыков от низкого до 4 или 5 [4, 5]. (A) Пропорция респондентов в верхнем квинтиле общего достатка, не относящегося к пенсии. (B) Пропорция респондентов в верхнем квинтиле общего чистого недельного дохода. (C) Средняя оценка удовольствия от жизни. (D) Пропорция индивидов с оценкой депрессивных симптомов ≥ 4 . (E) Пропорция респондентов с оценками социальной изоляции ≥ 1 . (F) Среднее количество близких отношений. (G) Пропорция респондентов с оценками одиночества в высочайшем терциле. (H) Пропорция респондентов, предлагавших свою помощь хотя бы раз в месяц. В результаты всех анализов вносили поправку на возраст, пол, профессию родителей, достижения в образовании и когнитивную функцию. Планки погрешностей означают стандартную ошибку среднего

низком социально-экономическом статусе у мужчин, но не у женщин [15]. Число исследований сочетаний оценивавшихся здесь навыков у пожилых мужчин и женщин в настоящее время мало. Разумеется, в старшем возрасте имеют значение многие другие факторы, включая невзгоды в молодом возрасте, внешние обстоятельства во взрослой жизни, здоровый стиль жизни, генетический риск и неконтролируемые потери и события. Когнитивные способности также имеют решающее значение для здоровья и благополучия [27], а также для успеха во многих сферах жизни [28], и взаимодействия между жизненными навыками и когнитивной сферой могут быть важны. Исследование было сосредоточено на подтверждении связей между жизненными навыками и исходами, и процессы, лежащие в основе этих взаимоотношений, требуют дальнейшего исследования. Кроме биомаркеров, остальные переменные основывались на информации, сообщенной участниками, и, таким образом, могут быть подвержены систематической погрешности. Тем не менее эта работа открывает возможности изучения способов, позволяющих увеличить набор жизненных навыков в пожилом возрасте, для возможно улучшения здоровья, благополучия и социальной жизни в более позднем возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализировали данные Английского долговременного исследования старения (English Longitudinal Study of Aging; ELSA), исследование на группе испытуемых — мужчин и женщин 50 лет и старше, живущих в Англии, — на протяжении определенного периода начиная с 2002 г. [17]. Анкеты и общие методы сбора данных описаны на сайте www.elsa-project.ac.uk. Основные данные для этих анализов собирали в пятый период исследования ELSA в 2010 г., так как в это время использовались меры оценки жизненных навыков. Биомаркеры оценивали в шестой период (2012), при этом анализ изменений психосоциальных параметров и здоровья на протяжении 4-летнего периода включал сравнение данных пятого периода (2010 г.) и данных, полученных во время седьмого периода (2014 г.). Исследование ELSA было одобрено Лондонским этическим комитетом по многоцентровым исследованиям (MREC/01/2/91), и от всех участников получено информированное согласие.

Измерение жизненных навыков

Сознательность и эмоциональную стабильность оценивали с помощью шкалы оценки личности в зрелом возрасте (Midlife Development Inventory Personality Scales) [29]. Настойчивость или целеустремленность оценивали при помощи одного пункта, участников спрашивали, в какой степени они

чувствовали себя «целеустремленными» за последние 30 дней (ответы различались от «совсем нет» до «очень сильно»). Оптимизм измеряли при помощи двух пунктов; участников просили оценить, согласны ли они с утверждениями «я чувствую, что жизнь полна возможностей» и «будущее представляется мне хорошим». Чувство контроля оценивали по одному пункту «дома я чувствую, что контролирую происходящее в большинстве ситуаций». Индекс жизненных навыков получали, суммируя количество характеристик, по которым участники относились к высшей категории, как показано в таблице.

Независимые переменные

Социально-экономический статус в детстве оценивался по профессии отца участника или основного опекуна, когда участнику было 14 лет. Достижения в образовании измеряли по высочайшей квалификации участника в образовании и делили на 5 категорий. Когнитивные способности в исходный момент измеряли по объединенным результатам пяти объективных тестов, которые выполняли во время личного интервью. Они включали немедленное припоминание, отсроченное припоминание, беглость речи и скорость и правильность в тесте с зачеркиванием букв [30]. С помощью z-преобразования оценок в пяти тестах и их усреднения мы получали показатель когнитивной функции. Семейное положение не включали в качестве независимой переменной, так как предварительные анализы показали, что это не изменяет связи между некогнитивными жизненными навыками и социальными, экономическими или другими долговременными результатами.

Экономические и психосоциальные долговременные результаты

Достаток определяли путем подробной оценки экономических ресурсов участника и включали финансовое и физическое благополучие, условия проживания, но исключали пенсию. Доход вычисляли как общий недельный чистый доход семьи из всех источников, включая работу, государственные пособия, пенсии и другие активы. Положительное субъективное благополучие оценивали по четырем пунктам CASP19, как подробно описано [19]. Депрессивные симптомы измеряли с помощью 8-балльной шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований, оценка ≥ 4 говорила о значительной симптоматике. Социальную изоляцию оценивали по показателю, относящемуся к степени общения с детьми, другими членами семьи и друзьями, а также участию в мероприятиях организаций и клубов. Количество близких отношений определяли по информации, сообщаемой участниками, а одиночество — по короткой 3-балльной форме пересмотрен-

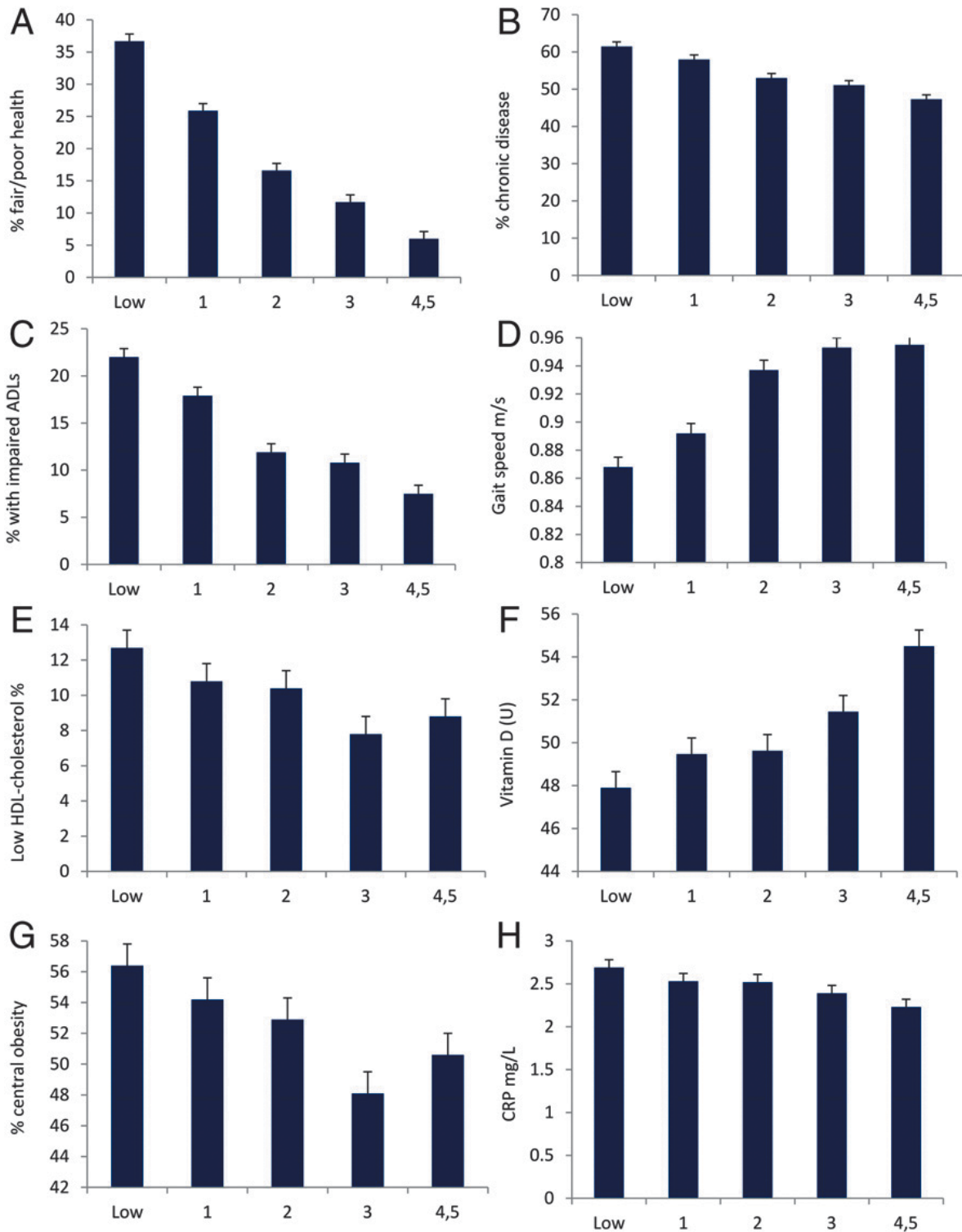


Рис. 2. Связи между жизненными навыками и долговременными результатами, относящимися к здоровью и биологии, при одновременной оценке. Горизонтальная ось на каждом графике показывает количество жизненных навыков от низкого до 4 или 5. (A) Пропорция респондентов, оценивших свое здоровье как удовлетворительное или плохое. (B) Пропорция респондентов с одним или несколькими серьезными хроническими заболеваниями. (C) Пропорция респондентов со сниженной способностью к повседневной деятельности. (D) Средняя скорость ходьбы при стандартизованном тесте с ходьбой. (E) Пропорция респондентов, оценивших свое здоровье как удовлетворительное или плохое, с поправкой на содержание холестерина ЛПВП ниже критического порога. (F) Средние концентрации витамина D в плазме. (G) Пропорция респондентов с центральным ожирением (в брюшной полости). (H) Средняя концентрация С-реактивного белка в плазме. Во все значения вносили поправку на возраст, пол, профессию родителей, достижения в образовании и когнитивную функцию. Планки погрешностей означают стандартную ошибку среднего

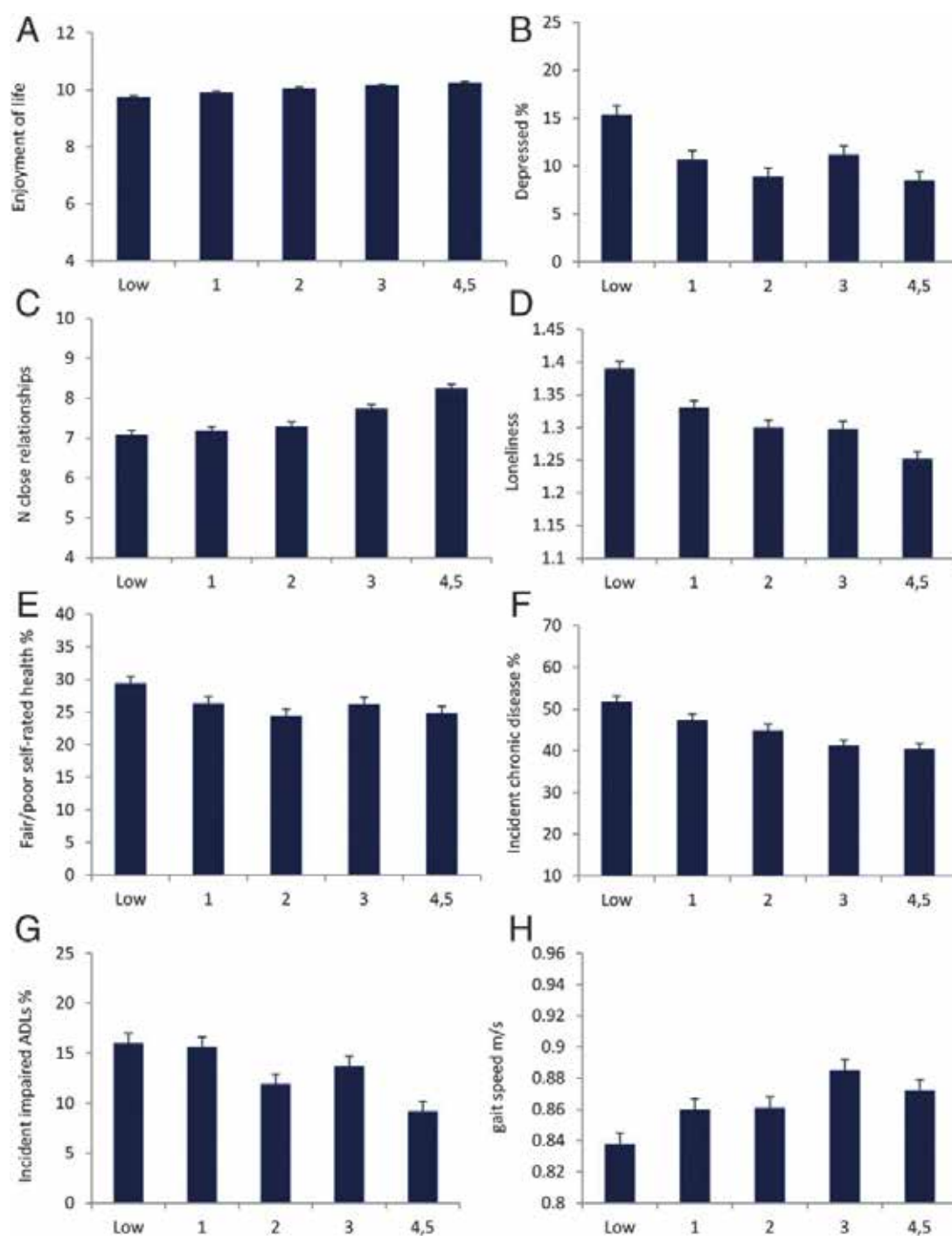


Рис. 3. Связи между жизненными навыками и долговременными результатами, относящимися к психологическим и социальным показателям, здоровью и функциональным возможностям, при долговременной оценке. Горизонтальная ось в каждой группе показывает число жизненных навыков от низкого до 4 или 5 в исходный момент (2010 г.). (A) Средние оценки удовольствия от жизни в 2014 г. с поправкой на значения в 2010 г. (B) Пропорция индивидов с оценкой депрессивных симптомов ≥ 4 в 2014 г. с поправкой на значения в 2010 г. (C) Среднее количество близких отношений в 2014 г. с поправкой на количество в 2010 г. (D) Средняя степень одиночества в 2014 г. с поправкой на одиночество в 2010 г. (E) Пропорция респондентов, оценивших свое здоровье как удовлетворительное или плохое, с поправкой на этот показатель в 2010 г. (F) Пропорция респондентов с одним или несколькими развившимися серьезными хроническими заболеваниями между 2010 и 2014 г. (G) Пропорция респондентов, у которых ухудшилась способность к повседневной деятельности между 2010 и 2014 г. (H) Средняя скорость ходьбы по результатам стандартного теста с ходьбой в 2014 г. с поправкой на скорость ходьбы в 2010 г. Во все значения дополнительно вносили поправку на возраст, пол, профессию родителей, уровень образования и когнитивную функцию. Планки погрешностей означают стандартную ошибку среднего

ной шкалы оценки одиночества UCLA [31]. Помощь другим оценивали как меру социального поведения. Участников спрашивали, занимались ли они какой-либо волонтерской деятельностью, и тех, кто делал это не менее раза в месяц, относили к волонтерам.

Здоровье, инвалидность и биомаркеры

Самостоятельная оценка здоровья производилась по 5-балльной шкале, и мы анализировали пропорцию индивидов с удовлетворительными/плохими оценками. Собирали информацию о шести хронических заболеваниях, диагностированных врачами (ишемическая болезнь сердца, инсульт, рак, диабет, хроническое заболевание легких и артрит). Участников спрашивали, есть ли у них затруднения в 6 видах повседневной деятельности (например, затруднения при принятии ванны или душа), продолжающиеся как минимум 6 месяцев. Скорость ходьбы оценивали с помощью двух тестов с ходьбой на 8 футов со стартом из положения стоя у респондентов от 60 лет и старше. Биомаркеры, относящиеся к состоянию здоровья, определяли во время отдельного визита медсестры на дом. Центральное ожирение измеряли по окружности талии, используя установленные граничные значения для каждого пола. Кровь анализировали на холестерин ЛПВП, витамин D (26-гидроксивитамин D в плазме) и С-реактивный белок.

Статистический анализ

Пропорция респондентов, обладавших всеми пятью жизненными навыками, была маленькой (137, или 1,7%), поэтому мы объединили группы с 4 и 5 навыками в одну категорию, что дало всего 5 категорий. Мы использовали регрессию обычным методом наименьших квадратов для анализа связей между жизненными навыками и долговременными результатами с постоянным распределением, а бинарная логистическая регрессия использовалась для анализа категориальных долговременных результатов с использованием группы с низкими навыками в качестве стандартной категории. Все модели включали возраст, пол, профессию родителей, уровень образования и когнитивную функцию. Как и все долговременные исследования с участием групп людей из общей популяции, в исследовании ELSA участники выбывали, и их число в каждом периоде сбора данных уменьшалось, при этом вероятность выбывания более пожилых, менее финансово благополучных и менее образованных участников была выше [17]. Таким образом, мы использовали взвешенный анализ при оценке данных за период для поправки на вероятный отбор и различия в частоте неполучения данных, а также для приведения к распределению по полу и возрасту согласно Национальной переписи населения 2011 г.

Литература

1. Gutman LM, Schoon I (2013) The Impact of Non-Cognitive Skills on Outcomes for Young People (Educ Endowment Fund Cabinet Office, London).
2. Heckman JJ, Stixrud J, Urzua S (2006) The effects of cognitive and noncognitive abilities on labor market outcomes and social behavior // *J Labor Econ* 24:411–482.
3. Putnam RD (2015) *Our Kids: The American Dream in Crisis* (Simon & Schuster, New York).
4. Bergeman CS, et al. (1993) Genetic and environmental effects on openness to experience, agreeableness, and conscientiousness: An adoption/twin study // *J Pers* 61: 159–179.
5. Belsky DW, et al. (2016) The genetics of success: How single-nucleotide polymorphisms associated with educational attainment relate to life-course development // *Psychol Sci* 27: 957–972.
6. Moffitt TE, et al. (2011) A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety // *Proc Natl Acad Sci USA* 108:2693–2698.
7. Kautz T, Heckman JJ, Diris R, ter Weel B, Borghans L (2014) *Fostering and Measuring Skills: Improving cognitive and non-cognitive skills to promote lifetime success*. OECD Education Working Papers (Organ for Econ Co-operation Dev, Paris).
8. Heckman JJ, Mosso S (2014) The economics of human development and social mobility // *Annu Rev Econ* 6:689–733.
9. Hill PL, Turiano NA, Hurd MD, Mroczek DK, Roberts BW (2011) Conscientiousness and longevity: An examination of possible mediators // *Health Psychol* 30:536–541.
10. Rasmussen HN, Scheier MF, Greenhouse JB (2009) Optimism and physical health: A meta-analytic review // *Ann Behav Med* 37:239–256.
11. Roberts BW, Kuncel NR, Shiner R, Caspi A, Goldberg LR (2007) The power of personality: The comparative validity of personality traits, socioeconomic status, and cognitive ability for predicting important life outcomes // *Perspect Psychol Sci* 2: 313–345.
12. Bogg T, Roberts BW (2013) The case for conscientiousness: Evidence and implications for a personality trait marker of health and longevity // *Ann Behav Med* 45:278–288.
13. Steptoe A, Poole L (2016) *Control and stress. Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior*, ed Fink G (Academic, London), pp 73–80.
14. Jokela M, et al. (2013) Personality and all-cause mortality: Individual-participant meta-analysis of 3,947 deaths in 76,150 adults // *Am J Epidemiol* 178:667–675.
15. Elliot AJ, Chapman BP (2016) Socioeconomic status, psychological resources, and inflammatory markers: Results from the MIDUS study // *Health Psychol* 35:1205–1213.
16. Matthews KA, Raikkonen K, Gallo L, Kuller LH (2008) Association between socioeconomic status and metabolic syndrome in women: Testing the reserve capacity model // *Health Psychol* 27:576–583.
17. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J (2013) Cohort profile: The English longitudinal study of ageing // *Int J Epidemiol* 42:1640–1648.
18. Steptoe A, Wardle J (2012) Enjoying life and living longer // *Arch Intern Med* 172: 273–275.
19. Zaninotto P, Wardle J, Steptoe A (2016) Sustained enjoyment of life and mortality at older ages: Analysis of the English Longitudinal Study of Ageing // *BMJ* 355: i6267.
20. DeSalvo KB, Bloser N, Reynolds K, He J, Muntner P (2006) Mortality prediction with a single general self-rated health question // A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 21: 267–275.
21. Studenski S, et al. (2011) Gait speed and survival in older adults // *JAMA* 305:50–58.
22. Heckman JJ, Rubinstein Y (2001) The importance of non-cognitive skills: Lessons from the GED testing program // *Am Econ Rev* 91:145–149.
23. Israel S, et al. (2014) Translating personality psychology to help personalize preventive medicine for young adult patients // *J Pers Soc Psychol* 106:484–498.
24. Israel S, et al. (2014) Credit scores, cardiovascular disease risk, and human capital // *Natl Acad Sci USA* 111:17087–17092.
25. Matthews KA, Gallo LC (2011) Psychological perspectives on pathways linking socioeconomic status and physical health. *Annu Rev Psychol* 62:501–530.
26. Schollgen I, Huxhold O, Schüz B, Tesch-Römer C (2011) Resources for health: Differential effects of optimistic self-beliefs and social support according to socioeconomic status // *Health Psychol* 30:326–335.
27. Schaefer JD, et al. (2016) Early-life intelligence predicts midlife biological age // *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 71:968–977.
28. Deary IJ, Weiss A, Batty GD (2010) Intelligence and personality as predictors of illness and death: How researchers in differential psychology and chronic disease epidemiology are collaborating to understand and address health inequalities // *Psychol Sci Public Interest* 11:53–79.
29. Lachman ME, Weaver SL (1997) *Midlife Development Inventory (MDI) Personality Scales: Scale Construction and Scoring* (Brandeis Univ, Waltham, MA).
30. Marmot M, Banks J, Blundell R, Lessof C, Nazroo J, eds (2003) *Health, Wealth and Lifestyles of the Older Population in England* (Inst Fiscal Studies, London).
31. Hughes ME, Waite LJ, Hawkey LC, Cacioppo JT (2004) A short scale for measuring loneliness in large surveys: Results from two population-based studies // *Res Aging* 26: 655–672.

Новый состав Терафлекса — Плюс витамины. Преимущества в терапии пациентов с болью в спине

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

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

*Терафлекс — лидер по объему продаж в оптовых и розничных ценах в группе «Препараты для суставов системные, в капсулах/таблетках» в 2017–2018 гг.**

В июне 2020 г. на территории РФ зарегистрирован новый продукт Терафлекс Плюс, в состав которого входит глюкозамин гидрохлорид и хондроитин сульфат, усиленные комплексом витаминов группы В (В1, В2, В3, В5, В6, В12).

Боль в нижней части спины — частый спутник человека при достижении определенного возраста. Оптимисты шутят: «Проснулся утром и ничего не болит, стоит задуматься — жив ли я вообще в свои 50?» Боль в спине становится нормой естественного процесса старения, сопровождаемого прогрессирующими дегенеративными изменениями позвоночных дисков, которые обнаруживаются при МРТ — исследованиях практически у всех бессимптомных пациентов старше 50 лет [1, 2]. С одной стороны, это утверждение объективно, с другой — при стремлении к здоровому долголетию мобилизуются все доступные ресурсы современной медицинской науки. И в первую очередь это рациональная фармакотерапия, основанная на принципах доказательной медицины.

Биохимия дегенерации межпозвонкового диска

Межпозвонковый диск состоит из центрального, легко деформируемого пульпозного ядра и обогащенной коллагеном внешней пластины, известной

под названием «фиброзное кольцо». Пульпозное ядро формируется из комплекса внеклеточного матрикса, основу которого составляют гликозамингликаны (GAGs) — полисахариды, ковалентно связанные с протеогликанами. GAGs подразделяются на семь основных типов. Шесть из них структурно сходны — в их полисахаридных цепях чередуются дисахаридные звенья, состоящие из остатков сульфатированных аминокислот (N-ацетилглюкозамина и N-ацетилгалактозамина) и гексуроновых кислот (D-глюкуроновой или L-идуроновой). К ним относятся гиалуриновые кислоты, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, гепарин, гепарансульфат. Сульфатные группы могут присоединяться к гликозаминогликанам через атом кислорода (O-сульфатирование) или через атом азота (N-сульфатирование). GAGs отрицательно заряжены карбоксильными и сульфатными группами, которые в процессе нейтрализации катионами притягивают и удерживают большое количество молекул воды при помощи осмотических сил, находящихся в равновесии с силой растяжения коллагеновой пластины и внешней силой дисков. Подобный биохимический состав обеспечивает центральному матриксу уникальную способность создавать водное пространство в фиксированном объеме и изменяемых размерах. В процессе нормальной жизнедеятельности протеогликанов подвергаются медленному непрерывному разрушению и дальнейшему обновлению. При дегенерации хряща происходит постоянная

* Данные компании IQVIA Solutions, мирового лидера в сфере информационных и технологических решений в области здравоохранения

потеря протеогликанов и заряженных сульфатных групп, приводя к нарушению осмотического равновесия [3, 4]. В результате дегидратации пульпозного ядра и фиброзного кольца сокращается высота межпозвонкового диска, клинически проявляясь болью в нижней части спины.

Глюкозамин и хондроитин сульфат стимулируют биосинтез и подавляют разрушение протеогликанов при дегенерации хряща

Неспособность хрящевых клеток производить полноразмерные и в достаточном количестве внеклеточные матричные молекулы может быть спровоцирована возрастной дифференциацией [5], сопровождающейся нарушениями в активности специфических гликозил- и/или сульфотрансфераз, которые добавляют полисахаридные единицы и сульфатные группы в растущие GAG цепочки [6]. С другой стороны, недостаточное поступление «строительных» сахаров к хрящевым клеткам из-за истощения собственных клеточных ресурсов может привести к снижению выработки протеогликанов и дегенерации диска [7]. В такой ситуации необходима и оправдана экзогенная поддержка — дополнительное введение максимально эффективных терапевтических доз хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА), которые обеспечат необходимым количеством полисахаридов производство GAG в комплексе Гольджи хрящевых клеток. Оптимальная доза определяется исходя из фармакокинетического показателя биодоступности, составляющего для ХС до 15 %. Содержание ХС в плазме достигает наивысшего уровня между вторым и пятым часом перорального приема однократной дозы, а значительное накопление наблюдается в результате длительного приема [8]. Абсолютная биодоступность глюкозамина (ГА) — 25 % [9]. Результаты лабораторных исследований подтвердили, что экзогенные (меченные радиоактивными изотопами) ХС и ГА поглощаются хрящевыми клетками используются для построения их внеклеточного матрикса [10, 11].

ГА и ХС также могут защищать хрящевые клетки, предотвращая разрушение матрикса. ГА тормозит катаболизм протеогликанов, вызванный интерлейкином-1В, предотвращая выработку медиаторов воспаления простагландина E2 и оксида азота [12]. ХС обладает противовоспалительной активностью, блокируя действие разрушающих хрящ протеаз и цитокинов, секретируемых лейкоцитами [13]. При экспериментальной имитации естественной дегенерации в суставном хряще ХС подавляет негативную селекцию протеингликанов, вызванную брадикинином или хомопапаином [14].

Ряд исследований продемонстрировали более выраженную эффективность применения комбинации ХС и ГА. При совместном применении, в рамках модели изучения остеоартрита животных, ГА и ХС оказались более эффективными, чем монотерапия [15]. Дальнейшие исследования, в частности работа Leffler С.Т. и соавт., подтвердили, что комплексная терапия достоверно эффективнее и позволяет значительно уменьшить прием НПВП пациентами с остеоартритом [16].

В качестве иллюстрации приведем отчет по клиническому случаю, связанному с дегенерацией позвонкового диска, в ходе которого регулярное пероральное применение ХС и ГА в течение двух лет способствовало регенерации хряща частично дегенерированного межпозвонкового диска [17]. Под наблюдением находился мужчина 56 лет с рецидивирующими болями в нижней части спины и жалобами на воспаление седалищного нерва, которые возникали на протяжении 15 лет. Для поддержания тонуса пациент выполнял ежедневные физические упражнения с умеренной нагрузкой и в свободное время играл в теннис. В течение 9 мес пациент принимал по 2 капсулы ХС и ГА утром и одну вечером (каждая капсула содержит ХС 400 мг, ГА 500 мг), и по 2 капсулы утром в течение 1 года и 3 мес. Объективно, пациент почувствовал постепенное улучшение подвижности при выполнении ряда упражнений и уменьшение выраженности болевого синдрома в течение 6 мес после начала лечения на фоне обычной физической активности. Через 2 года болевой синдром был полностью купирован.

Результаты МРТ-исследования поясничного отдела позвоночника в начале лечения, через год и через два года терапии отчетливо отражают улучшение качества структуры диска хряща (связанное с повышением уровня содержания воды), о чем свидетельствуют осветленные участки на изображениях, полученные при помощи T2-взвешенных МТР сигналов (рис.). На диске L3–4 заметна изначальная протрузия, которая ритмично уменьшилась, и при этом сигналы МРТ также нормализовались. В течение двух лет высота диска L3–4 восстановилась на 5–10 %. При изучении диска L4–5 отмечаются признаки прогрессивного развития дегенерации и отсутствие какого-либо улучшения, тем не менее, ухудшение состояния данного диска (замыкательные пластины с точки зрения морфологии не изменились) не отмечалось на протяжении 2 лет.

Данные наблюдения согласуются с клиническим исследованием, в ходе которого при определяемых радиографическим методом слабых формах остеоартрита колена отмечалось значительное улучшение состояния при приеме ХС и ГА, тогда как при тяжелых

1999

2000

2001

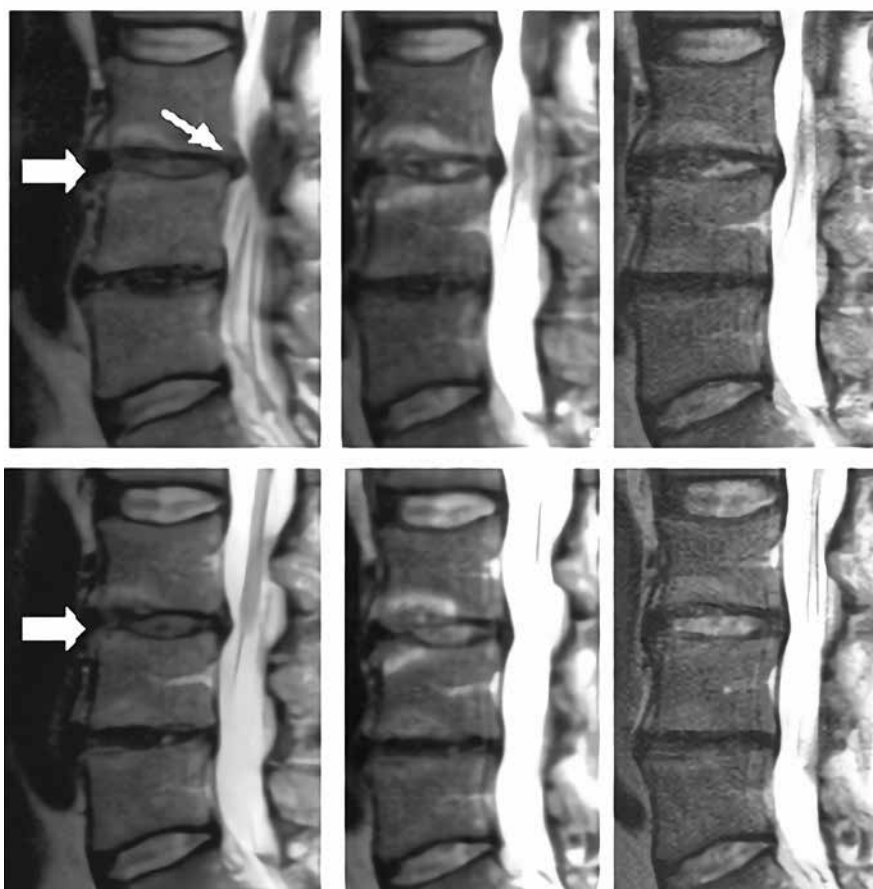


Рисунок. Регенерация диска хряща в течение двухлетнего приема пищевых добавок. Т2-взвешенные магнитно-резонансные изображения поясничного отдела позвоночника, снятые в сентябре 1999 (начало курса приема пищевых добавок), 2000 и 2001 гг. Отмечается увеличение сигналов МРТ на диске L3–4 (утолщение рядов) и исчезновение фокальной протрузии (уменьшение толщины ряда) данного диска. Отмечается также, что состояние полностью дегенерированного диска L4–5 оставалось неизменным. Верхние пластины и нижние пластины представляют два последовательных изображения плоскостей на расстоянии 4 мм

формах развития заболевания улучшения отмечено не было [18]. Подобным образом, на (эксплантате) культивированной ткани способность восстановления хряща после дегенерации матрикса, вызванной интерлейкином-1, была обратно пропорционально связана с тяжестью развития дегенерации [19].

Терафлекс в российской клинической практике

В проспективном исследовании Луневой С.Н. и соавт. [20] была подтверждена эффективность препарата Терафлекс (500 мг ГА + 400 мг ХС) в комплексной терапии 44 пациентов с полисегментарным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника 2–4 стадии, которые были рандомизированы в две группы. Основную группу составили 22 пациента, получавшие стандартное консервативное лечение (НПВП, миофасциальный релизинг, лечебная физкультура) в сочетании с Терафлексом по 1 капс. 3 раза в день после еды в течение трех недель, и по 1 капс. 2 раза в день в течение трех месяцев. Группа контроля получала аналогичную терапию без хондропротектора Терафлекса. Критерии оценки эффективности терапии включали: продолжительность болевого синдрома в течении суток (минуты), интенсивность

боли в покое (в баллах от 0 до 3) и в движении (по шкале ВАШ), ограничение движений (по шкале WOMAC) и их объема (в %), неврологический статус, рентгенологическое исследование. Контроль за течением патологического процесса в хрящевой ткани осуществлялся определением маркеров деградации органического матрикса ткани в сыворотке крови и суточной моче — количество общего и свободного гидроксипролина.

После окончания курса лечения у пациентов в основной группе продолжительность болевого синдрома на протяжении суток уменьшилась в 2 раза и достоверно отличалась от группы сравнения ($p < 0,05$), отмечена положительная динамика по показателям боли в покое (–46 %), боли при движениях по ВАШ (–33 %), по шкале ограничения движений WOMAC (–42 %). Оценка рентгеноанатомических параметров тел позвонков базировалась на нескольких основных показателях, к которым относится индекс клиновидности на различных этапах лечения. Индекс клиновидности, равный отношению вентральной высоты измененного позвонка к его дорсальной высоте, по данным КТ в процессе лечения с применением препарата Терафлекс уменьшился на 0,35 (20,8 %), что свидетельствует о стабилизации инволютивных

изменений в позвоночнике. Уровень экскреции свободного гидроксипролина, одного из продуктов распада хрящевого матрикса, был достоверно снижен в группе Терафлекса на 57 % в сопоставлении с данными, полученными до лечения. Таким образом, при приеме препарата Терафлекс динамика обмена соединительной ткани в сыворотке крови и в моче свидетельствовала о стимуляции анаболических процессов коллагенового метаболизма и торможении катаболических процессов, свойственных дегенеративно-дистрофическим заболеваниям позвоночника. В течение всего курса лечения не было отмечено нежелательных явлений, связанных с приемом Терафлекса. Применение препарата в средней терапевтической суточной дозе (500 мг ГА, 400 мг ХС) отлично переносилось пациентами [20].

Витамины — адъюванты терапии болевых синдромов при неспецифической боли в спине в сочетании с хондропротекторами

Являясь катализаторами всех биохимических процессов в клетке, витамины вносят вклад в процесс синтеза нейромедиаторов и регуляцию тонуса паравerteбральных мышц. Дефицит витаминов является патогенетическим фактором развития дегенеративно-дистрофических изменений в тканях опорно-двигательного аппарата. При спинальных болевых синдромах повышается потребность в витаминах группы В, возникает своеобразный «порочный круг» — боль вызывает стресс и выброс адреналина, норадреналина и кортизола, на этом фоне ускоряются все обменные процессы и увеличивается расход катализаторов этих процессов, приводя к выраженному дефициту витаминов. Это является серьезным основанием для включения витаминов группы В в схемы терапии пациентов с болевым синдромом в нижней части спины. А сочетание витаминов группы В с хондропротекторами ГА и ХС гарантирует синергию эффектов в отношении структурно-модифицирующего и симптом-модифицирующего действия. ГА и ХС принимают участие в процессах естественного восстановления хрящевой ткани, подвергающейся износу под действием физических нагрузок или под влиянием патологических процессов. ГА усиливает синтез коллагена II типа, ХС и гиалуроновой кислоты. В свою очередь ХС оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие, способствует активной регенерации хряща. А витамины группы В, кофакторы ферментов, участвующих в выработке энергии в клетке, усиливают хондропротекторное действие ГА и ХС. Несомненным преимуществом этой комбинации является благоприятный профиль безопасности, который увеличивает комплаенс и улучшает качество терапии при длительных курсах.

Таблица. Состав препарата Терафлекс Плюс

Ингредиенты	Содержание в 4 капсулах	% рекомендуемого уровня суточного потребления ¹ / % адекватного уровня суточного потребления ²
В1, мг	2,1	150* ¹
В2, мг	2,4	150* ¹
В3 (ниацин), мг	27	150* ¹
В5, мг	9	150* ¹
В6, мг	3	150* ¹
В12, мкг	1,5	150* ¹
Глюкозамин, мг в виде глюкозамина гидрохлорида	1240 1500	177* ²
Хондроитина сульфат, мг	1000	167* ²

¹ ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки»;

² ЕврАзЭС «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)»;

* не превышает верхний допустимый уровень потребления.

Витамин В1 (тиамина гидрохлорид). При дефиците витамина В1 нарушается деятельность различных отделов нервной системы и скелетных мышц. Витамин В1 играет ключевую роль в метаболизме углеводов и процессах генерации энергии в клетках организма. Добавление витамина В1 к комплексу ГА и ХС усиливает их хондропротекторный эффект.

Витамин В3 (никотинамид). Играет важнейшую роль в обменных процессах и тканевом дыхании. С точки зрения патогенеза дефицит витамина В3 ассоциируется с развитием остеоартрита, в том числе в структурах позвоночника.

Витамин В5 (пантотеновая кислота). Играет ключевую роль в энергообеспечении клеток.

Витамин В6 (пиридоксин). Необходим для синтеза нейромедиаторов и поддерживает обменные процессы в нервной ткани.

Витамин В12 (цианокобаламин). Участвует в синтезе миелиновой оболочки нервных клеток, стимулирует гемопоз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, регулирует нуклеиновый обмен в синергизме с фолиевой кислотой.

Витамины В1 и В6 потенцируют эффекты друг друга, что проявляется в положительном влиянии на нервную, мышечную и сердечно-сосудистую системы.

Витамины группы В обладают собственным анальгетическим действием. По данным экспериментальных исследований механизм обезболивания связан с подавлением синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов, торможением ноцицептивной активности в нейронах задних рогов и таламусе, усилением серотонинергической и норадренергической антиноцицептивной активности [21]. На сегодняшний день накоплен большой клинический опыт и проведено более 100 исследований применения монотерапии витаминами группы В и их сочетания с анальгетиками в комплексной терапии болевого синдрома.

Новый продукт — Терафлекс Плюс

Синергия свойств глюкозамина и хондроитина сульфата с комплексом витаминов группы В реализована в новом продукте Терафлекс Плюс, который оказывает благоприятное влияние на восстановительные процессы в межпозвоночных дисках, фасеточных суставах позвоночника, способствует нормализации иннервации мышечных волокон для поддержания адекватного тонуса мышечного корсета. ГА и ХС в дозировках, доказавших свою эффективность в клинических исследованиях, стимулируют восстановительные процессы в хрящевой ткани позвоночника, способствуя улучшению долгосрочных результатов лечения боли в спине. Сбалансированный комплекс витаминов группы В в дозах, которые соответствуют рекомендуемым нормам среднесуточного потребления, стимулируют все обменные процессы, мобилизуя собственные ресурсы организма для купирования очагов воспаления и предотвращения дегенеративных изменений в структурах опорно-двигательного аппарата (табл.). Это позволяет снизить дозы противовоспалительных средств для более безопасной терапии. Дозы хондропротекторов в 1 капсуле препарата увеличены до 500 мг ГА и 400 мг ХС, эффективность и безопасность подобной дозовой стратегии подтверждена результатами клинических исследований. При приеме Терафлекса в рекомендованных дозах через 3 года число больных с рентгенологическим прогрессированием гонартроза отличалось на 25 % от контрольной группы ($p < 0,05$) [22].

Терафлекс Плюс рекомендуется принимать курсами — от 3 до 6 мес, терапевтический эффект нарастает постепенно и сохраняется в течение длительного времени. В первые три недели назначают по 1 капс. 3 раза в сутки, затем — 2 раза в сутки.

В заключение хочется отметить своевременность появления в арсенале российских врачей эффективного и безопасного препарата для рациональной фармакотерапии пациентов с хронической неспеци-

фической болью в спине, в котором реализованы все лучшие свойства хондропротекторов и витаминов. Терафлекс Плюс может быть рекомендован всем категориям пациентов с подтвержденной патологией опорно-двигательного аппарата, особенно пожилого возраста и при наличии сопутствующих заболеваний, когда особое значение приобретает адъювантная терапия витаминными комплексами на фоне возрастного дефицита витаминов.

Литература

- Miller JA, Schmatz C and Schultz AB: Lumbar disc degeneration: correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsiespecimens Spine 1988, 13:173–178.
- Boden SD, McCowin PR, Davis DO, Dina TS, Mark AS and Wiesel S: Abnormal magnetic-resonance scans of the cervical spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation J Bone Joint Surg Am 1990, 72:1178–1184.
- Pearce RH, Grimmer BJ and Adams ME: Degeneration and the chemical composition of the human intervertebral disk J Orthop Res 1987, 5:198–205.
- Plaas AHK, West LA, Wong-Palms S and Nelson FRT: Glycosaminoglycan sulfation in human osteoarthritis. Disease-related alterations at the non-reducing termini of chondroitin and dermatan sulfate J Biol Chem 1998, 273:12642–12649.
- Okuda S, Myoui A, Ariga K, Nakase T, Yonenobu K and Yoshikawa H: Mechanisms of age-related decline in insulin-like growth factor-I dependent proteoglycan synthesis in rat intervertebral disc cells Spine 2001, 26:2421–2426.
- Sugahara K and Kitagawa H: Recent advances in the study of the biosynthesis and functions of sulfated glycosaminoglycans Curr Opin Struct Biol 2000, 10:518–527.
- Horner HA and Urban JP: 2001 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: Effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc Spine 2001, 26:2543–2549.
- Adebowale A, Du J, Liang Z, Leslie JL and Eddington ND: The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs Biopharm Drug Dispos 2002, 23:217–225.
- Volpi N: Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf (R)) and its constituents in healthy male volunteers Osteoarthritis Cartilage 2002, 10:768–771.
- Bali J-P, Cousse H and Neuzil E: Biochemical basis of the pharmacological action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system Sem Arthritis Rheum 2001, 31:58–68.
- Noyszewski EA, Wroblewski K, Dodge GR, Kudchodkar S, Beers J, Sarma AV and Reddy R: referential incorporation of glucosamine into galactosamine moieties of chondroitin sulfates in articular cartilage explants Arthritis Rheum 2001, 44:1089–1095.
- Shikhman AR, Kuhn K, Alaaeddine N and Lotz M: N-acetylglucosamine prevents IL-1 β -mediated activation of human chondrocytes J Immunol 2001, 166:5155–5160.
- De los Reyes GC, Koda RT and Lien EJ: Glucosamine and chondroitin sulfates in the treatment of osteoarthritis: a survey Prog Drug Res 2000, 55:81–103.
- Uebelhart D, Thonar EJ, Zhang J and Williams JM: Protective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit Osteoarthritis Cartilage 1998, 6 (Suppl A): 6–13.
- Lippiello L, Woodward J, Karpman R and Hammad TA: In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate Clin Orthop 2000, 381:229–240.
- Leffler CT, Philippi AF, Leffler SG, Mosure JC and Kim PD: Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee, or low back: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study Mil Med 1999, 164:85–91.
- Wim J van Blitterswijk, Jos CM van de Nes and Paul IJM Wuisman BMC Complementary and Alternative Medicine, 2003, 3, 2.
- Das A Jr and Hammad TA: Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis Osteoarthritis Cartilage 2000, 8:343–350.
- Williams A, Oppenheimer RA, Gray ML and Burstein D: Differential recovery of glycosaminoglycan after IL-1-induced degradation of bovine articular cartilage depends on degree of degradation Arthritis Res Ther 2003, 5: R97-R105.
- Лунева С. Н., Насыров М. З., Трофимов Е. В., Матвеева Е. Л. Комплексный капсулированный препарат глюкозамина и хондроитина в эффективных суточных дозах при остеохондрозе: результаты рандомизированного исследования. Лечащий врач, 2017, № 6, 2–8.
- Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Управляя болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПЕСС, 2012.
- Светлова М. С. Патогенетическое лечение остеоартроза коленных суставов // Современная ревматология. 2012. № 3. с. 44–49.



ТЕРАФЛЕКС

В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА И ОСТЕОХОНДРОЗА



СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ СУСТАВОВ

Самая большая дозировка
строительных материалов хрящевой ткани*

ХОЧУ. МОГУ. ДЕЛАЮ

* По данным аудита АО «ДСМ группа» (январь-июль 2019), препарат Терафлекс содержит совокупно глюкозамин и хондроитин в самой большой дозировке при курсовом приеме среди торговых наименований, в которых глюкозамин и хондроитин являются основными действующими веществами, 187/исх.

Терафлекс®. Капсулы. МНН или группировочное название: глюкозамин + хондроитина сульфат. Показания к применению: дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз **III** стадии, остеохондроз. Способ применения и дозы: первые три недели назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки, в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет от 3 до 6 месяцев. При необходимости возможно проведение повторных курсов лечения. Противопоказания: гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. С осторожностью: сахарный диабет, сердечная и/или почечная недостаточность, бронхиальная астма, повышенная чувствительность к морепродуктам. Побочное действие: возможны нарушения функции со стороны желудочно-кишечного тракта, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Особые указания: уменьшает действие полусинтетических пенициллинов и хлорамфеникола, при одновременном приеме с варфарином следует контролировать свертываемость крови; при появлении нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта дозу препарата следует уменьшить в 2 раза, а при отсутствии улучшения – отменить препарат, Рег. номер: П N015287/01, инструкция по применению от 05.11.2019. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

/// Информация предназначена для фармацевтов

L.RU.MKT.CC.04.2020.3150

НЕЙРОНТИН®



ПЕРВЫЙ ГАБАПЕНТИН

- ✓ УНИКАЛЬНО^{*, 1, 2}
- ✓ УДОБНО¹
- ✓ ВЫГОДНО³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НЕЙРОНТИН®.

Международное непатентованное название: габапентин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: противосудорожное средство. Код АТХ: N03AX12. Показания к применению: эпилепсия. Монотерапия парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше. Эффективность и безопасность монотерапии у детей в возрасте до 12 лет не установлены. Как дополнительное средство при лечении парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 3 лет и старше. Безопасность и эффективность дополнительной терапии габапентином у детей в возрасте менее 3 лет не установлены; Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых в возрасте 18 лет и старше. Эффективность и безопасность у пациентов в возрасте до 18 лет не установлены. Противопоказания: гиперчувствительность 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. Способ применения и дозы: для всех показаний схема титрации дозы для начала терапии представлена в таблице №1.

Таблица №1. Схема титрации дозы препарата в начале терапии

День 1	День 2	День 3
300 мг 1 раз в сутки	по 300 мг 2 раза в сутки	по 300 мг 3 раза в сутки

Эпилепсия. Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет: в клинических исследованиях эффективная доза составляла от 900 до 3600 мг/сут. Терапию можно начать по схеме, описанной выше в таблице № 1 или с дозы 300 мг 3 раза в сутки в первый день.

* Нет аналогов среди габапентинов для дозировки 600 мг. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нейронтин® № 0013567/02. 2. Государственный реестр лекарственных средств по состоянию на 04.04.2019. 3. IMS Data. Trade price, May 2018.



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

В последующем в зависимости от ответа пациента на терапию и переносимости препарата доза может быть повышена на 300 мг/сут каждые 2-3 дня, максимально до 3600 мг/сут. 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 дней. Нейропатическая боль. Терапию можно начать по схеме, описанной выше в таблице № 1. Альтернативный способ дозирования – начальная доза составляет 900 мг/сут в три приема равными дозами. В последующем в зависимости от ответа пациента на терапию и переносимости препарата доза может быть повышена на 300 мг/сут каждые 2-3 дня, максимально до 3600 мг/сут. 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, раздражительность, спутанность сознания, депрессия, беспокойство, нервозность, судороги, гиперкинезия, дизартрия, амнезия, тремор, бессонница, головная боль, нарушение чувствительности (например, парестезия, гипестезия), нарушение координации, нистагм, усиление, ослабление или отсутствие рефлексов, нарушение зрения (такие как, амблиопия, диплопия), вертиго, симптомы вазодилатации или артериальная гипертензия, запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта или глотки, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе, заболелания зубов, гингивит, одышка, бронхит, фарингит, кашель, ринит, отек лица, пурпура (чаще всего ее описывали как кровоподтеки, возникавшие при физической травме), кожная сыпь, акне, зуд кожи, миалгия, артралгия, боль в спине, подергивания мышц, импотенция, периферические отеки, нарушение походки, астения, боль различной локализации, общее недомогание, гриппоподобный синдром, снижение концентрации белых кровяных телец, повышение массы тела, травмы, переломы, ссадины, связанные с падениями. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг и 800 мг. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Нейронтин® П N013567/02.

ООО «Пфайзер»:
123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00
Узнай больше на www.pfizerprof.ru
PP-MEU-RUS-0089 06.04.2020

