

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№3/24



PAININFO.RU

Нейромидин®

Ипидакрин

СИЛА ВОССТАНАВЛИВАТЬ НЕЙРОНЫ



-  Способствует регенерации поврежденных нервных волокон^{1,3}
-  Оказывает центральное и периферическое действие на болевой синдром⁴⁻⁵
-  Имеет благоприятный профиль безопасности⁶
-  Референтный препарат⁷
-  Имеет инъекционные и таблетированную форму выпуска⁸

ЦНС — центральная нервная система; ПНС — периферическая нервная система

1. Дамулин И.В., Живолупов С.А. с соавт. Нейромидин в клинической практике. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016. — 60 с. ISBN 978-5-8948-1942-6.

2. Piovesana R, Reid AJ, Tata AM. Emerging Roles of Cholinergic Receptors in Schwann Cell Development and Plasticity. *Biomedicines*. 2023; 11(1):41. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010041>.

3. Данилов А.Б., Кукушкин М.Л., Сулонева Н.А., Амелин А.В., Живолупов С.А., Широков В.А., Давыдов О.С., Строков И.А., Чурюканов М.В., Козлов И.Г. Роль и место ипидакрин в терапии заболеваний периферической нервной системы. Резолюция совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(2):1-7.

4. Naser PV et al. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain. *Neuroscience*. 2018; 387:135-148.

5. Chen S.P., Kan Y., Zhang J.L. et al. Involvement of hippocampal acetylcholinergic receptors in electroacupuncture analgesia in neuropathic pain rats. *Behav Brain Funct*. 2016; 12(13).

6. Данилов А.Б., Девляжмава Ф.И., Курушина О.В., Каракулова Ю.В., Буко Д.Ю., Смирнова А.А. Оценка эффективности Нейромидина при лечении болевого синдрома у пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией: результаты многоцентрового пострегистрационного проспективного открытого сравнительного исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4):11-11

7. Перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов от 30.01.2024 (grls.mindzdrav.gov.ru).

8. ИМП Нейромидин таб 20 мг от 20.01.2022, ИМП Нейромидин р-р 5 и 15 мг/мл от 31.01.2022.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

TELERA PHARMA

ООО «Телера-Фарма»
125212, г. Москва, Головинское ш., д. 5, к. 1,
этаж 2, помещ. 2137А, бизнес-центр «Водный»
Тел.: +7 (499) 551-51-10
info@telera-pharma.ru

TPhNEU0257 от 01.07.2024



MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 3/24

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции

Влияние повседневных социальных контактов на боль 3

Martin Weiß, Marthe Gründahl, Annalena Jachnik, Emilia Caya Lampe, Ishitaa Malik, Heike Lydia Rittner, Claudia Sommer, Grit Hein

Обзоры

**Активность нейронов и ремиелинизация:
новые сведения о молекулярных механизмах и достижениях в терапии** 9

Yiting Zhou, Jing Zhang

**Систематический обзор эффективности витаминов В
при диабетической периферической нейропатии** 18

Stephanie Farah, Kaissar Yammine

Мнение эксперта

**Взаимодействие лекарственных средств
для терапии болевого синдрома** 30

Архипов В.В.

Научные исследования

**Эффективность и безопасность комбинации НПВП
и мышечных релаксантов при острой боли в поясничной области** 39

Himanshu D. Patel, R.B. Uppin, A. Ramakrishnam Naidu, Y. Ratnakar Rao, Suhas Khandarkar, Amit Garg

**Нуклеотиды в сочетании с витамином В₁₂
в сравнении с витаминами комплекса В
при боли в поясничной области:
исследование NUBES** 49

Marco Antonio Naslausky Mibielli, Carlos Pereira Nunes, Henrique Goldberg, Luiz Buchman, Lisa Oliveira, Spyros G E Meztis и соавт.

Главный редактор

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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: Гейне М.В.

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

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

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

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

Адрес редакции:

111250, Москва, ул. Красноказарменная, 12

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>



ИЗДАТЕЛЬСТВО

Влияние повседневных социальных контактов на боль

Реферативный перевод

Источник: J Med Internet Res 2024;26: e53830; doi: 10.2196/53830

Martin Weiß¹, Marthe Gründahl¹, Annalena Jachnik¹, Emilia Caya Lampe¹, Ishitaa Malik¹, Heike Lydia Rittner², Claudia Sommer³, Grit Hein¹

¹ Университетский госпиталь Вюрцбурга, центр ментального здоровья, отделение психиатрии, психосоматики и психотерапии, отдел междисциплинарной социальной нейробиологии, Вюрцбург, Германия

² Университетский госпиталь Вюрцбурга, центр междисциплинарной медицины, отделение анестезиологии, интенсивной терапии, экстренной медицины и медицины боли, Вюрцбург, Германия

³ Университетский госпиталь Вюрцбурга, кафедра неврологии, Вюрцбург, Германия

БОЛЬ

Боль связана с ухудшением физического и ментального здоровья и снижением качества жизни [1, 2]. По определению Международной Ассоциации исследований боли [2], боль представляет собой «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей». Кроме того, многие болезненные нарушения происходят в отсутствие повреждения тканей или какой-либо очевидной патофизиологической причины [3]. Острая боль представляет собой сигнал о повреждении и обычно прекращается после устранения причины. Хроническая боль, согласно определению, длится не менее 12 недель или дольше, чем ожидаемое время заживления после повреждения. По оценкам, общая распространенность хронической боли среди населения составляет от 20 до 30 % [4–6]. Таким образом, многие из нас часто испытывают боль в повседневной жизни [2].

В связи с такой распространенностью и последствиями боли необходимы адекватные научные и клинические измерения и вмешательства. И все же, эффективных способов лечения заметно недостает. Помимо прочего, это можно возвести до недостаточного наблюдения за болью [6, 7] и неоднородностью основных мер оценки результата [8, 9]. Оценки боли показывают тяжесть или качество боли, позволяют поставить диагноз и дают показания для медикаментозного или терапевтического лечения, а также позволяют оценить их эффективность [9, 10]. Наиболее рас-

пространенной мерой боли являются субъективные сообщения о средней интенсивности боли за определенный период, оцененной, например, с помощью визуальной аналоговой или числовой шкалы оценки [10–12]. Однако средние и одномоментные оценки боли упускают то, что (хроническая) боль динамична, а не статична, и характеризуется колебаниями интенсивности, максимального уровня и связанных нарушений, как у одного, так и между разными индивидуумами, что, в свою очередь, связано с изменениями в когнитивных процессах, эмоциях, поведении и мотивации [2, 10, 13]. Временные колебания боли у одного индивидуума могут быть важным показателем излечимости и общего ухудшения, таким образом, их оценка может улучшить понимание и лечение патофизиологических, поведенческих и эмоциональных процессов, относящихся к боли [14, 15]. Для достаточного и репрезентативного охвата структурных и динамических процессов боли необходимы многократные, очень подробные оценки с точным временным графиком и на протяжении определенного периода в контексте реальной жизни [10, 13].

СОЦИАЛЬНЫЕ КОНТАКТЫ И БОЛЬ

Боль многогранна, и связанные с болью заболевания имеют неоднородные симптомы, возможности выздоровления и риски, которые могут сильно различаться между индивидуумами [15]. Повседневная жизнь некоторых пациентов сильно нарушается и ухудшается из-за боли, тогда как другим проце-

с ней справиться. Факторы, способствующие этим различиям, все еще плохо поняты [15, 16]. Таким образом, исследователям требуется включить в исследование боли другие грани, выходящие за рамки интенсивности и вариабельности [17]. Следует отметить, что боль часто описывают как биопсихосоциальное явление, относящееся к взаимодействию между физиологическими, связанными с болью процессами, и психологическими и социальными факторами [18]. Предыдущие исследования боли показали, что она может препятствовать нашим социальным взаимоотношениям и функционированию [13], например, снижая участие в общественной жизни [19, 20]. Это, в свою очередь, может повысить интенсивность боли и связанных симптомов и нарушений (например, отрицательные когнитивные процессы и снижение качества жизни) [2, 18].

Однако «положительный» психологический опыт также может снизить боль, например, социальные взаимодействия, дающие социальную поддержку [1, 21]. Таким образом, социальный контакт связан либо со снижением, либо с усилением восприятия боли в зависимости от таких факторов, как адекватная социальная поддержка в сравнении с чрезмерной [22, 23], поддерживающее или не поддерживающее поведение других людей [24, 25] или особенности социальных партнеров (например, принадлежность к внешней или внутренней группе; пол: женский или мужской) [26, 27]. Защитное влияние социальных контактов на связанные с болью реакции проявляется в снижении влияний на систему физиологического стресса (социальная буферизация) [28, 29], а также на когнитивные и эмоциональные стороны, такие как негативные мысли и эмоции. Следовательно, социальный контакт может привести к более благоприятной переоценке боли, уменьшению мыслей о боли, ее интенсивности [1] и, следовательно, может быть важным инструментом в лечении боли. И все же, лишь в небольшом числе исследований оценивалось, как социальные контакты влияют на развитие, разрешение или сохранение боли в контексте повседневной жизни.

В этой работе рассматривается текущее состояние социальных исследований боли в повседневной жизни и обсуждается методика экологических (уважительных) ситуативных оценок (Ecological momentary assessments (EMAs)) в качестве будущего метода изучения и оценки влияния социальных факторов на боль.

Методика EMAs (также известна как выборочное исследование опыта или амбулаторная оценка) становится все популярнее в психологических и клинических исследованиях за последние десятилетия. Наиболее удобной является работа с помощью при-

ложения на смартфоне, где пациент отвечает на вопросы, касающиеся социального контекста, в течение дня. Она предлагает важные преимущества для социальных исследований боли. Ключевым преимуществом для исследования боли, в частности, является то, что EMAs дает возможность наблюдать и подытоживать эффекты и временную динамику у одного человека, включая зависимости с запаздыванием по времени, благодаря многократным измерениям на протяжении периода времени [17, 30]. Как показали Stone и соавт. [17], EMAs позволяет количественно оценивать, прогнозировать и потенциально влиять на ухудшение и течение боли, например, после операций [34]. Более того, условия как в реальной жизни (например, социальные контакты в повседневной жизни) максимально повышают валидность опыта, связанного с болью [17]. Таким образом, EMAs позволяет измерять боль в повседневной жизни несколько раз в день [13, 35], в течение недель [9] или даже месяцев [36] и регистрировать ее отношение к повседневному опыту, такому как социальные контакты [22], стресс, связанный с работой [37], физическая активность [39] и множество других потенциальных факторов, влияющих на боль [17]. EMAs может способствовать развитию и мониторингу превентивных мер [41] за счет наблюдения за уровнем боли людей в группе риска (например, пациентов с острой болью) со временем, однако, также и в связи с потенциальными влияниями в повседневной жизни.

БОЛЬ И СОЦИАЛЬНЫЕ КОНТАКТЫ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ

В пределах и за пределами исследований боли EMAs представляется особенно актуальной при изучении эффектов неотъемлемой части нашей повседневной жизни: социальных контактов [1, 44]. Следует отметить, что социальные контакты разнообразны, так как различаются по таким факторам, как длительность, содержание, цель и тон, а также по числу, особенностям и взаимоотношениям социальных партнеров [45–47]. Только интенсивные и экологически валидные средства измерения способны адекватно охватить это разнообразие. Хотя в литературе признается влияние социальных контактов на боль [1, 21], очень малое число исследований изучали это взаимодействие в условиях повседневной жизни [22, 48, 49].

Существующие исследования EMAs, посвященные боли и социальным контактам, дали многообещающие новые данные (табл. 1).

Важно, что EMAs может расширить взгляд исследователя на опыт и поведение других людей, составляющих социальную среду индивидуума. Исследование на основе интервью показало, что хроническая

боль также влияет на родственников и партнеров пациента, которые, например, сообщают об изменениях своего досуга, нарушениях сна ($n = 12$) [51], чувстве беспомощности, отчужденности и эмоциональном дискомфорте ($n = 9$) [52]. Это, в свою очередь, может нарушить взаимоотношения между пациентами и семьей их знакомых, усилив симптомы боли [53]. Следовательно, важно понимать, когда и как боль влияет на социальное окружение, и наоборот. Например, интервью с 27 пациентами с хронической болью в поясничной области и их партнерами показало, что пациенты и партнеры могут интерпретировать болевые

реакции по-разному, что приводит к ошибочному истолкованию. Таким образом, интерпретация болевых реакций может определять, повышает ли рассматриваемое поведение восприятие боли пациентом или снижает его [54]. На основании этих данных, опыт с точки зрения семьи дает дополнительные сведения о факторах, влияющих на развитие, поддержание или разрешение боли, также указывая направление для вмешательства. Более подробная оценка EMAs в повседневной жизни, в идеале с параллельными оценками пациентов и их социальной среды, а также в больших выборках, была бы особенно ценной.

Таблица 1. Избранные исследования в качестве примера EMAs, различающиеся болевым синдромом, на который направлено лечение, способом измерения, размером выборки, мерами социального контакта и результатами

| Исследование | Болевой синдром ^a | Способ измерения | Размер выборки, N | Мера социальных контактов | Результаты |
|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------|---|--|
| Kratz и соавт. [40] (2017) | Рассеянный склероз | Монитор на запястье | 102 | <ul style="list-style-type: none"> «Делаю все, что хочу делать, вместе со своей семьей» «Делаю все, что хочу делать, вместе с друзьями, которые действительно важны для меня» «Занимаюсь любым досугом с другими людьми, которым хочу заниматься» «Делаю любую работу, которую мне следует делать (включая работу по дому)» | <ul style="list-style-type: none"> Более интенсивная боль по сравнению с более низким участием в общественной жизни в тот же день |
| Paolillo и соавт. [49] (2018) | ВИЧ | Обзоры с помощью смартфона | | <ul style="list-style-type: none"> «Кто сейчас с вами?» «Сколько раз вы общались с другими людьми (т. е. разговаривали или общались более 5 минут) со времени последнего сигнала?» | <ul style="list-style-type: none"> Социальная активность связана с большей степенью утомления, боли и счастья |
| Herbert и соавт. [48] (2022) | ВИЧ | Обзоры с помощью смартфона | 20 | <ul style="list-style-type: none"> «Сколько раз вы общались с другими людьми (т. е. разговаривали/ общались более 5 минут) со времени последнего сигнала?» | <ul style="list-style-type: none"> Большая частота недавних социальных контактов связана с меньшей болью в данный момент Более выраженная боль в данный момент связана со снижением последующих социальных взаимодействий Более выраженные негативные эмоции в текущий момент связаны с большей болью в текущий момент; эта зависимость буферизовалась повышением недавних социальных контактов |
| Rivera и соавт. [50] (2020) | Остеоартрит коленного сустава | Звонки по телефону | 268 | <ul style="list-style-type: none"> «Открытые вопросы...с просьбой указать, что участники делали непосредственно перед телефонным звонком, если имело место общение...тип общения [оценивался] от «позитивного» до «негативного», оставшиеся категории состояли из «предоставления помощи», «получения помощи», «нейтральной» и «профессиональной» | <ul style="list-style-type: none"> В целом, большее количество социальных взаимодействий уменьшало связь между болью и отрицательными эмоциями В течение одного дня большее количество социальных взаимодействий было связано с большим положительным эффектом |

^a Болевой синдром: заболевание участников исследования, сопровождающееся болью.

БОЛЬ И СОЦИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА: НЕОДНОЗНАЧНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

Социальная поддержка — один из социальных факторов с особенной связью с изменениями интенсивности боли [55, 56]. Социальную поддержку можно охарактеризовать как чувство поддержки, заботы и связи с другими людьми, способствующее ощущению сплоченности [57]. Исследователи различают субъективно воспринимаемую и фактическую (или полученную) социальную поддержку [58]. Тогда как воспринимаемая социальная поддержка является субъективной оценкой эмоциональной и психологической поддержки индивидуума от семьи и друзей, когда это необходимо, полученная социальная поддержка является количественным выражением фактической поддержки. Важно, что оба типа социальной поддержки лишь умеренно коррелируют [59, 60], так как количество поддержки, которую кто-то получает, не всегда согласуется с субъективным чувством поддержки [59]. В целом, социальная поддержка связана с позитивными эмоциональными состояниями и более эффективной адаптацией к боли, что позволяет прогнозировать уменьшение боли и улучшение психологического функционирования [61]. Это может служить механизмом адаптации, повысить способность справиться с болью и способствовать облегчению боли [1, 24]. Недостаточная и отсутствующая социальная поддержка, и интеграция были связаны с усилением боли [53, 62] и даже предшествовали или усиливали хроническую боль [63, 64]. В противоположность этим буферным эффектам социальных контактов при боли, некоторые данные позволяют предполагать усиление боли под действием социальных контактов и поддержки. Например, чрезмерное беспокойство социального партнера в связи с болезненной стимуляцией [65] или испытываемой хронической болью [66, 67] может привести к усилению восприятия боли. Реакции озабоченности (например, побуждение снизить активность) и негативные реакции (например, выражение расстройства или гнева по поводу боли) значимыми людьми были связаны с более выраженной болью и нетрудоспособностью пациентов с хронической болью [66, 68, 69].

В соответствии с этими негативными исходами, оперантная и когнитивно-поведенческая модели боли [70, 71] подразумевают, что люди, испытывающие боль, сигнализируют о своей боли близким людям посредством характерного для боли поведения, и что эмоциональные реакции или проявления заботы других людей (особенно романтических партнеров) подкрепляют это поведение, тогда как негативные реакции служат отрицательным подкреплением и тем самым уменьшают связанные с болью реакции

в будущем [72]. Следовательно, модели дают основания полагать, что социальная поддержка может мешать самодостаточности, усиливать дезадаптивное поведение в ответ на боль, способствовать зависимости и мешать способности пациента справиться с болью [24, 73]. В противоположность этому, модели межличностных процессов [74] подразумевают, что сочувственные и подкрепляющие реакции супруга на боль ведут к положительным результатам, повышая близость и регулировку эмоций, тогда как негативные реакции ведут к негативным результатам, связанным с болью [25, 72]. В отношении этих моделей и частичных доказательств для каждой из них, Mogil [23] предложил U-образную зависимость между социальной поддержкой и воспринимаемой болью: в целом, ощущение социальной поддержки в сравнении с отсутствием поддержки снижает боль [1], однако чрезмерная заботливость может повысить интенсивность боли и связанных факторов, таких как функциональная неспособность и катастрофизация боли [75, 76], и способствовать выражению боли у пациентов [67, 73].

EMAs дает первые шаги для ответа на эти значимые, хотя противоречивые допущения с данными, более близкими к реальной жизни. У 109 ВИЧ-инфицированных мужчин, EMAs на основе смартфона в течение 1 недели (3 оценки в день) показала, что социальная поддержка связана с меньшей интенсивностью боли в последующем на уровне личности. Кроме того, результаты дают основания полагать, что эта зависимость может модерироваться межличностными факторами, такими как избегающая привязанность, которая может быть связана с более выраженным снижением боли при социальной поддержке [22]. В исследовании с участием взрослых с артритом, исследователи различали эффекты эмоциональной поддержки, заботы и негативной поддержки. После эмоциональной поддержки от одного из супругов боль уменьшалась. Однако заботливость (например, выражение опасений, связанных с болью, и комфорта) и реакция избегания одного из супругов была связана с большей интенсивностью боли [25]. Хотя это очень интересно, в данном исследовании изучалась очень специфическая выборка и использовались устаревшие способы (телефонные интервью 2 раза в сутки) вместо более удобных и подробных обзоров при помощи смартфона. Сходным образом, оперантные модели особенно подробно исследовались в парах, страдающих от хронической боли [25, 66, 67]. Предыдущие данные следует подтвердить и расширить при помощи исследований современными методами, на различных выборках пациентов с болью и с участием других членов социальных сетей (например, друзей и детей).

Следует обратить внимание, что в некоторых исследованиях не удалось найти зависимости между социальной поддержкой и болью [77, 78]. Например, в исследовании EMAs по изучению факторов, способствующих переходу боли в хроническую форму после потенциально травматичных воздействий, использовались анкеты, основанные на текстовых сообщениях, для 67 взрослых участников в течение 2 недель. Авторы не обнаружили зависимости между социальной поддержкой и болью на уровне дня. Однако исследование включало только 1 оценку в день, и более подробные (и современные) способы оценки могли бы дать больше информации, на что также указывают авторы [78].

Подводя итог, следует отметить, что влияние социальных контактов на боль, а также связанные с болью социальные нарушения, по-видимому, различаются внутри и между разными днями и индивидуумами в зависимости от множества факторов, таких как болевые синдромы, временные зависимости, природа социальных взаимодействий или социальные партнеры и их опыт. Отсутствие социальных контактов может усилить боль, однако остается неясным, при каких состояниях боль сокращает [40] или способствует [49] участию в общественной жизни. У некоторых, но не у всех, болевые синдромы, кратковременные эффекты социальных контактов, снижающие симптомы (например, утомляемости) могут перевешиваться усилением утомляемости на следующий день [80]. Получение и интеграция опыта из социальной среды пациента может дать дополнительную информацию, например, об ошибочной интерпретации поведенческих проявлений боли [54]. И наконец, факторы, определяющие усиливающие или ослабляющие эффекты эмоциональной социальной поддержки и заботы, требуют более тщательного изучения [22, 25].

БУДУЩЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Все еще остались некоторые нерешенные проблемы в применении EMAs, как указали Stone и соавт. [35]. Несмотря на сообщения о высокой практической осуществимости [14, 42, 43], признание [11] и хорошее соблюдение инструкций [12], EMAs может быть обременительной для пациентов с болью [33]. Таким образом, нужно стремиться сделать EMAs как можно удобнее и привлекательнее, например, используя оценочные инструменты малого веса и размера, простые интерфейсы, привлекательный дизайн, игрофикацию или подкрепление побуждений [11, 32, 80]. В целом, более однородные протоколы исследований боли EMAs и измерения должны усилить будущие исследования боли.

ПЕРСПЕКТИВА

В этой статье, отражающей мнение авторов, сообщается о необходимости проводить значительно больше исследований боли, основанных на EMAs, особенно в контексте социальных контактов. Первые шаги сделаны, и все же многое о взаимосвязи социальных контактов и боли остается неизученным. EMAs дает огромный потенциал для исследований боли и применения результатов этих исследований на практике. Будущие направления могут включать персонализацию лечения на основе смартфона с более обширной и удобной оценкой и инструментами для лечения [11], например, с учетом индивидуальных различий таких факторов, как вариабельность боли [11] или потенциального влияния повседневного окружения, например, социальных контактов [25, 48]. Такие своевременные адаптивные вмешательства [81] могут помочь пациентам, страдающим от боли, установить зависимости между их текущим уровнем боли и активностью в данный момент [82].



Литература

- Che X, Cash R, Ng SK, Fitzgerald P, Fitzgibbon BM. A systematic review of the processes underlying the main and the buffering effect of social support on the experience of pain. *Clin J Pain*. 2018;34(11):1061-1076.
- Mills SE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273-e283.
- Treede RD. The international association for the study of pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep*. 2018;3(2):e643.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858.
- Pozek J, Beausang D, Baratta JL, Viscusi ER. The acute to chronic pain transition: can chronic pain be prevented? *Med Clin North Am*. 2016;100(1):17-30.
- Suso-Ribera C, Mesas B, Medel J, Server A, Mórquez E, Castilla D, et al. Improving pain treatment with a smartphone app: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):145.
- Dansie EJ, Turk DC. Assessment of patients with chronic pain. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):19-25.
- Dosenovic S, Kadic AJ, Jeric M, Boric M, Markovic D, Vucic K, et al. Efficacy and safety outcome domains and outcome measures in systematic reviews of neuropathic pain conditions. *Clin J Pain*. 2018;34(7):674-684.
- Stone AA, Broderick JE, Schneider S, Schwartz JE. Expanding options for developing outcome measures from momentary assessment data. *Psychosom Med*. 2012;74(4):387-397.
- Fillimig RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of chronic pain: domains, methods, and mechanisms. *J Pain*. 2016;17(9 Suppl):T10-T20.
- Kaur E, Haghighi PD, Cicuttini FM, Urquhart DM. Smartphone-based ecological momentary assessment for collecting pain and function data for those with low back pain. *Sens (Basel)*. 2022;22(18):7095.
- May M, Junghaenel DU, Ono M, Stone AA, Schneider S. Ecological momentary assessment methodology in chronic pain research: a systematic review. *J Pain*. 2018;19(7):699-716.
- Mun CJ, Suk HW, Davis MC, Karoly P, Finan P, Tennen H, et al. Investigating intraindividual pain variability: methods, applications, issues, and directions. *Pain*. 2019;160(11):2415-2429.
- Bakshi N, Smith ME, Ross D, Krishnamurti L. Novel metrics in the longitudinal evaluation of pain data in sickle cell disease. *Clin J Pain*. 2017;33(6):517-527.
- Schneider S, Junghaenel DU, Keefe FJ, Schwartz JE, Stone AA, Broderick JE. Individual differences in the day-to-day variability of pain, fatigue, and well-being in patients with rheumatic disease: associations with psychological variables. *Pain®*. 2012;153(4):813-822.
- de C Williams AC, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD007407.
- Stone AA, Obbarius A, Junghaenel DU, Wen CKF, Schneider S. High-resolution, field approaches for assessing pain: ecological momentary assessment. *Pain*. 2021;162(1):4-9.

18. Duecas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res.* 2016;9:457-467.
19. Leadley RM, Armstrong N, Lee YC, Allen A, Kleijnen J. Chronic diseases in the European Union: the prevalence and health cost implications of chronic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012;26(4):310-325. [doi:10.3109/15360288.2012.736933] [Medline: 23216170]
20. Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truysers C, Kellen E, Bekkering GE, et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(2):449-462.
21. Krah C, Springer A, Weinman JA, Fotopoulou A. The social modulation of pain: others as predictive signals of salience—a systematic review. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:386.
22. Crockett KB, Turan B. Moment-to-moment changes in perceived social support and pain for men living with HIV: an experience sampling study. *Pain.* 2018;159(12):2503-2511.
23. Mogil JS. Social modulation of and by pain in humans and rodents. *Pain.* 2015;156(Suppl 1):S35-S41.
24. Matthias MS, Hirsh AT, Ofner S, Daggy J. Exploring the relationships among social support, patient activation, and pain-related outcomes. *Pain Med.* 2022;23(4):676-685.
25. Pow J, Stephenson E, Hagedoorn M, DeLongis A. Spousal support for patients with rheumatoid arthritis: getting the wrong kind is a pain. *Front Psychol.* 2018;9:1760.
26. Hein G, Engelmann JB, Tobler PN. Pain relief provided by an outgroup member enhances analgesia. *Proc Biol Sci.* 2018;285(1887):20180501.
27. Reddan MC, Young H, Falkner J, Lypez-Sola M, Wager TD. Touch and social support influence interpersonal synchrony and pain. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2020;15(10):1064-1075.
28. Hennessy MB, Kaiser S, Sachser N. Social buffering of the stress response: diversity, mechanisms, and functions. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(4):470-482.
29. Kikusui T, Winslow JT, Mori Y. Social buffering: relief from stress and anxiety. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1476):2215-2228.
30. Shiffman S, Stone AA, Hufford MR. Ecological momentary assessment. *Annu Rev Clin Psychol.* 2008;4:1-32. [doi:10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091415] [Medline: 18509902]
31. Stone AA, Schneider S, Smyth JM. Evaluation of pressing issues in ecological momentary assessment. *Annu Rev Clin Psychol.* 2023;19:107-131
32. Leroux A, Rzaia-Lynn R, Grainiceanu C, Sharma T. Wearable devices: current status and opportunities in pain assessment and management. *Digit Biomark.* 2021;5(1):89-102.
33. Ono M, Schneider S, Junghaenel DU, Stone AA. What affects the completion of ecological momentary assessments in chronic pain research? an individual patient data meta-analysis. *J Med Internet Res.* 2019;21(2):e11398.
34. Tighe PJ, Bzdoga M, Fillingim RB, Rashidi P, Aytug H. Markov chain evaluation of acute postoperative pain transition states. *Pain.* 2016;157(3):717-728.
35. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. How to measure chronic pain: new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(1):164-186.
36. Garland EL, Hanley AW, Kline A, Cooperman NA. Mindfulness-oriented recovery enhancement reduces opioid craving among individuals with opioid use disorder and chronic pain in medication assisted treatment: ecological momentary assessments from a stage 1 randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2019;203:61-65.
37. Bolliger L, Debra G, Lukan J, Peeters R, Colman E, Baele E, et al. The association between day-to-day stress experiences and work-life interference among office workers in academia: an ecological momentary assessment study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2023;96(2):201-212.
39. Niermann CYN, Herrmann C, von Haaren B, van Kann D, Woll A. Affect and subsequent physical activity: an ambulatory assessment study examining the affect-activity association in a real-life context. *Front Psychol.* 2016;7:677.
40. Kratz AL, Braley TJ, Foxen-Craft E, Scott E, Murphy JF, Murphy SL. How do pain, fatigue, depressive, and cognitive symptoms relate to well-being and social and physical functioning in the daily lives of individuals with multiple sclerosis? *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(11):2160-2166.
41. Mouraux A, Bannister K, Becker S, Finn DP, Pickering G, Pogatzki-Zahn E, et al. Challenges and opportunities in translational pain research—an opinion paper of the working group on translational pain research of the European pain federation (EFIC). *Eur J Pain.* 2021;25(4):731-756.
42. Garcia-Palacios A, Herrero R, Belmonte MA, Castilla D, Guixeres J, Molinari G, et al. Ecological momentary assessment for chronic pain in fibromyalgia using a smartphone: a randomized crossover study. *Eur J Pain.* 2014;18(6):862-872.
43. de Vries LP, Baselmans BML, Bartels M. Smartphone-based ecological momentary assessment of well-being: a systematic review and recommendations for future studies. *J Happiness Stud.* 2021;22(5):2361-2408.
44. Gründahl M, Weiß M, Stenzel K, Deckert J, Hein G. The effects of everyday-life social interactions on anxiety-related autonomic responses differ between men and women. *Sci Rep.* 2023;13(1):9498.
45. Argyle M. *Social Interaction: Process and Products.* Milton Park, Abingdon-on-Thames, Oxfordshire, England, UK: Routledge; 2017.
46. Cohen S. Social relationships and health. *Am Psychol.* 2004;59(8):676-684.
47. Uchino BN. Social support and health: a review of physiological processes potentially underlying links to disease outcomes. *J Behav Med.* 2006;29(4):377-387.
48. Herbert MS, Woolldridge JS, Paolillo EW, Depp CA, Moore RC. Social contact frequency and pain among older adults with HIV: an ecological momentary assessment study. *Ann Behav Med.* 2022;56(2):168-175.
49. Paolillo EW, Tang B, Depp CA, Rooney AS, Vaida F, Kaufmann CN, et al. Temporal associations between social activity and mood, fatigue, and pain in older adults with HIV: an ecological momentary assessment study. *JMIR Ment Health.* 2018;5(2):e38.
50. Rivera NV, Parmelee PA, Smith DM. The impact of social interactions and pain on daily positive and negative affect in adults with osteoarthritis of the knee. *Aging Ment Health.* 2020;24(1):8-14.
51. Ojeda B, Salazar A, Duecas M, Torres LM, Mico JA, Failde I. The impact of chronic pain: the perspective of patients, relatives, and caregivers. *Families, Systems, Health.* 2014;32(4):399-407.
52. West C, Usher K, Foster K, Stewart L. Chronic pain and the family: the experience of the partners of people living with chronic pain. *J Clin Nurs.* 2012;21(23-24):3352-3360.
53. Nicolson PJA, Williamson E, Morris A, Sanchez-Santos MT, Bruce J, Silman A, et al. Musculoskeletal pain and loneliness, social support and social engagement among older adults: analysis of the Oxford pain, activity and lifestyle cohort. *Musculoskeletal Care.* 2021;19(3):269-277.
54. Akbari F, Mohammadi S, Dehghani M, Sanderman R, Hagedoorn M. Interpretations of partners' responses to pain behaviours: perspectives of patients and partners. *Br J Health Psychol.* 2021;26(2):401-418.
55. Lypez-Martinez AE, Esteve-Zaragoza R, Ramirez-Maestre C. Perceived social support and coping responses are independent variables explaining pain adjustment among chronic pain patients. *J Pain.* 2008;9(4):373-379.
56. Roberts MH, Klatzkin RR, Mechlin B. Social support attenuates physiological stress responses and experimental pain sensitivity to cold pressor pain. *Ann Behav Med.* 2015;49(4):557-569.
57. Cobb S. Presidential address-1976. Social support as a moderator of life stress. *Psychosom Med.* 1976;38(5):300-314.
58. Eagle DE, Hybels CF, Proeschold-Bell RJ. Perceived social support, received social support, and depression among clergy. *J Soc Pers Relatsh.* 2018;36(7):2055-2073.
59. Haber MG, Cohen JL, Lucas T, Baltus BB. The relationship between self-reported received and perceived social support: a meta-analytic review. *Am J Community Psychol.* 2007;39(1-2):133-144.
60. Lakey B, Orehek E, Hain KL, Van Vleet M. Enacted support's links to negative affect and perceived support are more consistent with theory when social influences are isolated from trait influences. *Pers Soc Psychol Bull.* 2010;36(1):132-142.
61. Sturgeon JA, Zautra AJ. Social pain and physical pain: shared paths to resilience. *Pain Manag.* 2016;6(1):63-74.
62. Wolf LD, Davis MC, Yeung EW, Tennen HA. The within-day relation between lonely episodes and subsequent clinical pain in individuals with fibromyalgia: mediating role of pain cognitions. *J Psychosom Res.* 2015;79(3):202-206.
63. Evers AWM, Kraaijaat FW, Geenen R, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Pain coping and social support as predictors of long-term functional disability and pain in early rheumatoid arthritis. *Behav Res Ther.* 2003;41(11):1295-1310.
64. Jacobs JM, Hammerman-Rozenberg R, Cohen A, Stessman J. Chronic back pain among the elderly: prevalence, associations, and predictors. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(7):E203-E207.
65. Hurter S, Paloyelis Y, de C Williams AC, Fotopoulou A. Partners' empathy increases pain ratings: effects of perceived empathy and attachment style on pain report and display. *J Pain.* 2014;15(9):934-944.
66. Raichle KA, Romano JM, Jensen MP. Partner responses to patient pain and well behaviors and their relationship to patient pain behavior, functioning, and depression. *Pain.* 2011;152(1):82-88.
67. Romano JM, Jensen MP, Turner JA, Good AB, Hops H. Chronic pain patient-partner interactions: further support for a behavioral model of chronic pain. *Behav Ther.* 2000;31(3):415-440.
68. Jensen MP, Moore MR, Bockow TB, Ehde DM, Engel JM. Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in persons with physical disabilities: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(1):146-160.
69. Lumley MA, Cohen JL, Borszcz GS, Cano A, Radcliffe AM, Porter LS, et al. Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. *J Clin Psychol.* 2011;67(9):942-968.
70. Fordyce WE. *Behavioral Methods for Chronic Pain and Illness.* Clay County, Missouri, United States: Mosby; 1976.
71. Turk DC, Meichenbaum D, Genest M. *Pain and Behavioral Medicine: A Cognitive-Behavioral Perspective.* New York City: Guilford Press; 1983.
72. Cano A, de C Williams AC. Social interaction in pain: reinforcing pain behaviors or building intimacy? *Pain.* 2010;149(1):9-11.
73. Turk DC, Kerns RD, Rosenberg R. Effects of marital interaction on chronic pain and disability: examining the down side of social support. *Rehabil Psychol.* 1992;37(4):259-274.
74. Reis HT. Intimacy as an interpersonal process. In: *Relationships, Well-Being and Behaviour.* Milton Park, Abingdon-on-Thames, Oxfordshire, England, UK: Routledge; 2018;113-143.
75. Keefe FJ, Lipkus I, Lefebvre JC, Hurwitz H, Clipp E, Smith J, et al. The social context of gastrointestinal cancer pain: a preliminary study examining the relation of patient pain catastrophizing to patient perceptions of social support and caregiver stress and negative responses. *Pain.* 2003;103(1-2):151-156.
76. McCracken LM. Social context and acceptance of chronic pain: the role of solicitous and punishing responses. *Pain.* 2005;113(1-2):155-159.
77. Hanley MA, Raichle K, Jensen M, Cardenas DD. Pain catastrophizing and beliefs predict changes in pain interference and psychological functioning in persons with spinal cord injury. *J Pain.* 2008;9(9):863-871.
78. Pacella ML, Girard JM, Wright AGC, Suffoletto B, Callaway CW. The association between daily posttraumatic stress symptoms and pain over the first 14 days after injury: an experience sampling study. *Acad Emerg Med.* 2018;25(8):844-855.
79. Parrish BP, Zautra AJ, Davis MC. The role of positive and negative interpersonal events on daily fatigue in women with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis. *Health Psychol.* 2008;27(6):694-702.
80. Moore RC, Depp CA, Wetherell JL, Lenze EJ. Ecological momentary assessment versus standard assessment instruments for measuring mindfulness, depressed mood, and anxiety among older adults. *J Psychiatr Res.* 2016;75:116-123.
81. Nahum-Shani I, Smith SN, Spring BJ, Collins LM, Witkiewitz K, Tewari A, et al. Just-in-Time Adaptive Interventions (JITAI) in mobile health: key components and design principles for ongoing health behavior support. *Ann Behav Med.* 2018;52(6):446-462.
82. Kaplan DM. Social-ecological measurement of daily life: how relationally focused ambulatory assessment can advance clinical intervention science. *Rev Gen Psychol.* 2023;27(2):206-227.

Активность нейронов и ремиелинизация: новые сведения о молекулярных механизмах и достижениях в терапии

Реферативный перевод

Источник: *Frontiers in Cell and Developmental Biology*; *Front. Cell Dev. Biol.* 11:1221890. doi: 10.3389/fcell.2023.1221890

Yiting Zhou, Jing Zhang

Кафедра фармакологии, медицинская школа, больница Sir Run Run Shaw, Чжэцзянский университет, Ханчжоу, Китай

ВВЕДЕНИЕ

Олигодендроциты играют существенную роль в центральной нервной системе, формируя миелиновые оболочки и поддерживая их структуру. Миелин ускоряет проведение нервных импульсов, повышает способность нейронов к обработке сигналов, поддерживает целостность аксонов и их питание. Демиелинизация характеризуется разрушением миелиновых оболочек вокруг аксона и ведет к гибели олигодендроцитов, что часто наблюдается при таких клинических нарушениях, как рассеянный склероз (РС), хроническая гипоперфузия мозга, инсульт, деменция и шизофрения [1]. Хотя при демиелинизирующих заболеваниях происходит спонтанная ремиелинизация, обычно она неполная и недостаточна для восстановления функции при таких состояниях, как РС и хроническая гипоперфузия головного мозга [2–4]. В нескольких клинических исследованиях изучался ряд молекул, потенциально способных усиливать ремиелинизацию, однако их результаты оказались неудовлетворительными [5]. Таким образом, эффективные и точные подходы к лечению демиелинизирующих нарушений исключительно важны.

Многочисленные научные группы представили доказательства, что нейронная активность может усиливать формирование миелина [6, 7]. Активация сигнальных путей между нейронами и олигоден-

дроцитами может модулировать несколько стадий развития олигодендроцитов, включая пролиферацию, дифференциацию и созревание клеток-предшественников олигодендроцитов (КПО), а также интеграцию нервных путей [4, 8]. Данные дают основания полагать, что контроль возбудимости нейронов может стать хорошим новым способом клинической терапии демиелинизирующих состояний. Активность нейронов можно стимулировать прямо или косвенно различными способами, например, оптогенетически, хемогенетически, с помощью транскраниальной стимуляции и сенсорной стимуляции [3, 9, 10]. В этом обзоре обсуждаются последние достижения в изучении нейронной активности и ремиелинизации, а также связанных механизмов нейронных сигнальных путей. Этот обзор поможет преобразовать экспериментальные данные в терапевтические стратегии и клинические исследования, направленные на усиление ремиелинизации и защиту нейронов при демиелинизирующих заболеваниях.

РОЛЬ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОННОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ РЕМИЕЛИНИЗАЦИИ

Ремиелинизация — необходимый процесс для восстановления функции нервов после повреждения. Она включает пролиферацию, миграцию и дифференциацию КПО, которые в конечном итоге

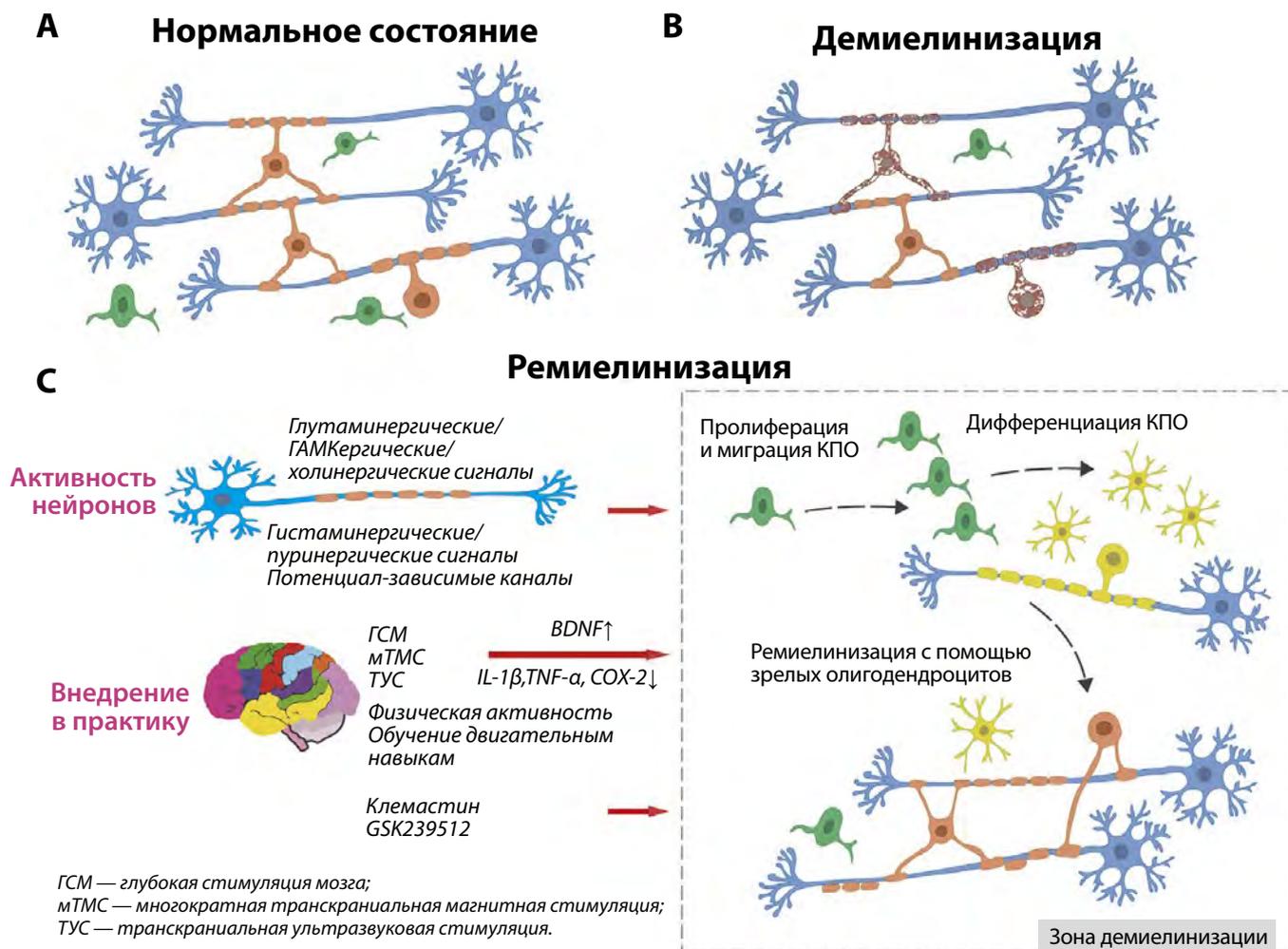


Рис. 1. Процесс ремиелинизации. Схема миелинизации в нормальных условиях (А), при демиелинизации (В) и ремиелинизации (С), показывающая пролиферацию КПО, миграцию в место повреждения, дифференциацию в миелинизирующие олигодендроциты и ремиелинизацию голых аксонов посредством стимуляции нейронной активности или методов, внедряемых в клиническую практику. Синий: нейроны, зеленый: КПО, желтый: миелинизирующие олигодендроциты, оранжевый: зрелые олигодендроциты. Темно-красный точечный: отмирающие олигодендроциты.

оборачиваются вокруг аксонов, создавая новые миелиновые оболочки (рис. 1) [11–13].

Исследования показали, что нейронная активность играет необходимую роль в формировании миелина и ремиелинизации. Как показали предыдущие исследования, электрическая стимуляция нейронной активности способствует пролиферации КПО и миелинизации *in vitro* [14, 15]. И наоборот, подавление генерации потенциала действия нейронов тетродотоксином замедляло ход миелинизации. Недавние достижения в молекулярно-биологических и генетических технологиях показали, что точная активация и передача нейромедиаторов внутри нейронов положительно влияет на формирование миелина. Активация нейронов коры способствует пролиферации и дифференциации КПО и, как было показано, даже повышает подвижность у здоровых мышей [6, 14, 16]. У людей и у мышей сделаны сходные наблюдения: ак-

тивация нейронов посредством обогащения среды и сложных двигательных навыков ускоряет формирование нового миелина и миелиновой ультраструктуры в белом веществе [17–20]. Кроме того, выключение гена регулирующего фактора миелина (MYRF) в КПО приводило к снижению способности к усвоению двигательных навыков и тормозило формирование нового миелина [17, 21]. После 7-недельного обучения двигательным навыкам экспрессия MYRF и основного белка миелина (ОБМ) у мышей дикого типа возросла в 1,4 раза, что подчеркивает решающую роль нейронов в формировании миелина [22]. Эти исследования дают основу для изучения динамических взаимодействий сигнальных путей между нейронами и олигодендроцитами.

Фармакологическая блокада активности нейронов в модели демиелинизации приводила к повышению количества КПО в пораженных участках, а также

к снижению пропорции дифференцированных олигодендроцитов, что влияет на регенерацию миелина *in vitro* [23]. Недавние эксперименты *in vivo* показали нейропротективный эффект активности нейронов в виде ремиелинизации [4, 24, 25]. Многократная транскраниальная магнитная стимуляция (мТМС) и транскраниальная ультразвуковая стимуляция (ТУС), неинвазивные способы контроля нейронной активности — способствовали выживанию и дифференциации КПО, что дополнительно повышало восстановление миелина и когнитивной функции [26]. Точная модуляция нейронов в коре головного мозга оптогенетическими и хемогенетическими методами способствовала пролиферации и дифференциации КПО, а также обширной ремиелинизации, восстановлению нервной проводимости и снижению когнитивных нарушений в экспериментах с моделированием демиелинизации воздействием хронической гипоперфузии и лизофосфатидилхолина (ЛФХ). Эти эффекты были опосредованы путем Wnt^2 и функциональными синапсами нейрон-КПО. Эти данные дают новую информацию, которую можно использовать для клинического лечения демиелинизирующих заболеваний с помощью точной регуляции активности нейронов. Однако точно не определено, зависит ли ремиелинизация полностью от нейронной активности, так как она может также влиять на другие нейроны и глиальные клетки, а не только олигодендроциты и ремиелинизацию [3]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы установить механизмы взаимодействия между нейронной активностью и ремиелинизацией.

Молекулярные механизмы глутаминергических сигнальных путей

КПО отличаются от зрелых олигодендроцитов и других типов глиальных клеток, так как содержат на своей клеточной поверхности потенциал-зависимые калиевые (K^+), натриевые (Na^+) и кальциевые (Ca^{2+}) каналы, которые могут инициировать потенциалы действия. КПО в гиппокампе могут получать проекции глутаматергических нервных волокон, реагировать на нервные импульсы и генерировать потенциалы действия [27]. Синаптические связи между глутаматергическими нейронами и КПО играют решающую роль в формировании миелина, и показано, что высвобождение содержимого синаптических пузырьков влияет на процесс миелинизации [23, 28, 29]. Эти исследования поддерживают представление, что повышенная глутаматная нейронная активность положительно влияет на ремиелинизацию, хотя специфические механизмы и процессы, происходящие в функциональных синапсах глутаматергических нейронов-КПО при этом нейропротективном эффекте, требуют дальнейшего подтверждения.

Молекулярные механизмы ГАМКергических сигнальных путей

КПО экспрессируют рецепторы как ГАМК А, так и ГАМК В, что делает возможной ГАМКергическую тормозную и возбуждающую регуляцию [73]. Модуляция рецепторов ГАМК и ГАМКергических сигнальных путей играет роль в регуляции развития КПО, миелинизации и ремиелинизации [30, 31]. Препятствия для метаболизма или усвоения ГАМК могут способствовать дифференциации КПО в зрелые олигодендроциты, что усиливает синтез миелина за счет улучшения ответа на гипоксию. Рецепторы ГАМК В также играют решающую роль в регуляции синтеза миелина и его регенерации. Внутримозговая инъекция антагонистов рецептора ГАМК В новорожденным крысам повышала пролиферацию КПО, а также снижала экспрессию ОБМ и выработку миелина в поясной коре [32]. Баклофен, специфический антагонист рецепторов ГАМК В, который часто применяется как мышечный релаксант для больных РС, повышает ремиелинизацию, способствуя повышению количества гликопротеина, ассоциированного с миелином (ГАМ) под действием ГАМК и уровня экспрессии ОБМ *in vitro* в эксплантатах зрительного нерва и срезах головного мозга [31]. Serrano-Regal с соавторами дополнительно оценили влияние лечения баклофеном на ремиелинизацию *in vivo* с помощью моделирования демиелинизации у мышей воздействием ЛФХ.

Молекулярные механизмы холинергических сигнальных путей

Участие ацетилхолина (АХ) в формировании миелина описано во многих источниках. Однако конкретное влияние холинергических нейронов и холинергических сигнальных путей на олигодендроциты пока еще до конца не установлено. Несколько исследователей подтвердили присутствие рецепторов АХ в олигодендроцитах. Кроме того, эти исследования подтвердили, что активация сигнальных путей в КПО и других клетках, родственных олигодендроцитам, индуцируется рецепторами АХ [33, 34]. Олигодендроциты экспрессируют два типа рецепторов АХ, включая мускариновые рецепторы ацетилхолина (мРАХ) и никотиновые рецепторы ацетилхолина (нРАХ) [35, 36]. Транскрипционная регуляция холинергических сигнальных путей, активируемых рецепторами АХ, может влиять на развитие и функцию олигодендроцитов. мРАХ, особенно подтипы М1, М3 и М4, экспрессировались на КПО в высокой степени; это дает основания полагать, что мРАХ участвуют в начальных фазах развития олигодендроцитов [36, 37]. Fields и соавт. установили, что фармакологические антагонисты рецептора могут снижать уровень экспрессии фосфори-

лированного CREB и c-fos в КПО и стимулировать пролиферацию КПО посредством активации холинергических путей, опосредованных mPAC [38]. Мускариновая сигнализация подавляла дифференциацию КПО и формирование миелина, а также снижала экспрессию ОБМ, как показано дальнейшими исследованиями [36]. Другая научная группа обсуждала использование антагониста mPAC бензтропина для ускорения созревания КПО, с благоприятными результатами в виде снижения демиелинизации в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [39, 40]. Кроме того, в предыдущих исследованиях раскрывается наличие множественных подтипов nPAC в КПО, расположенных, в том числе, в гиппокампе и мозолистом теле и влияющих на дифференциацию КПО [41–43]. Холинергическая противовоспалительная система регулирует внутренний иммунологический гомеостаз и чрезмерные иммунные воспалительные реакции. Обнаружено, что при демиелинизирующих нарушениях возникают дефекты в противовоспалительных сигнальных путях АХ, опосредованных рецепторами АХ. Исследование, проведенное Piovesana и соавт., показало, что применение ингибитора ацетилхолинэстеразы приводило к облегчению нейровоспаления и демиелинизации, индуцированных экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЭАЭ), а также снижению когнитивно-поведенческих нарушений [44]. Соответственно, этот нейропротективный эффект снижался при лечении антагонистами $\alpha 7$ nPAC. Введение никотина или использование мышей с выключенным геном nPAC $\alpha 9/\alpha 10$ значительно снижало тяжесть ЭАЭ и замедляло развитие симптомов болезни. Это исследование также показало снижение инфильтрации иммунными клетками, содержания реакционноспособных соединений кислорода и демиелинизации спинного и головного мозга у мышей с выключенным геном nPAC $\alpha 9/\alpha 10$, указывая, что nPAC могут играть иммуномодулирующие роли при аутоиммунных демиелинизирующих нарушениях [45]. Кроме того, неселективные антиму斯卡риновые препараты предотвращали характерное для демиелинизации поведение, подобное шизофрении, у мышей в экспериментах с купризоном, а также возобновляли восстановление миелина [46]. Благодаря специфическому действию на mPAC или КПО антиму斯卡риновые эффекты резко усиливали дифференциацию КПО и выработку миелина, снижали деградацию ультраструктуры миелина и улучшали функциональное восстановление после гипоксического повреждения мозга [47]. Показано, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы улучшают регенерацию миелина при демиелинизирующих заболеваниях, включая РС и его модели на живот-

ных. Imamura и соавт. показали, что применение фармакологического ингибитора ацетилхолинэстеразы донепезила улучшает дифференциацию и созревание КПО, происходящих из нервных стволовых клеток, не влияя на их пролиферацию или созревание [42, 48]. Введение донепезила приводило к значительной активации критических белков, связанных с миелином, таких как ГАМ, миелиновый протеолипидный белок (ПЛБ) и ОБМ. Стимулирующее действие донепезила на созревание КПО очевидно подавлялось антагонистом nPAC — мекаламином. Однако недавнее исследование показало, что ингибирование холинергических сигнальных путей может снизить скорость проведения миелина и толщину миелина в мозолистом теле, приводя к недостаточности синтеза миелина [49]. Существующие данные согласуются с ролью холинергических сигнальных путей в когнитивных заболеваниях, связанных с когнитивной дисфункцией и демиелинизацией белого вещества. Регуляция холинергических сигнальных путей может дать возможность терапевтического воздействия, способствующего регенерации миелина и восстановлению белого вещества, однако в этой области все еще существуют спорные вопросы.

Молекулярные механизмы гистаминергических сигнальных путей

Гистамин — повсеместно распространенный посредник воспаления, играющий роль в патологической физиологии различных аллергических, аутоиммунных, воспалительных и неврологических нарушений [50, 51]. Сообщается, что гистаминовая сигнализация регулирует дифференциацию КПО, ослабляет демиелинизацию и способствует восстановлению миелина, в особенности при РС [52–54]. Отмечено, что эффекты гистаминовой сигнализации могут быть как благоприятными, так и вредоносными за счет его иммуномодулирующих свойств или непосредственной регуляции гистаминергических рецепторов H1–H4 при РС [49, 55, 56]. Гистамин потенциально способен изменить проницаемость гематоэнцефалического барьера и усилить клеточную инфильтрацию в центральной нервной системе, приводя к вредоносному нейровоспалению [51]. В экспериментах на мышах с моделированием ЭАЭ рецепторы H1 потенциально способны ускорять развитие иммунологического воспаления, демиелинизации и поведенческих нарушений [57]. Самые последние исследования показали, что рецепторы H2, как и рецепторы H1, способствуют патогенному эффекту, снижая созревание КПО после гипоксического повреждения мозга [53]. Рецепторы H2 также оказывают нейро-

протективное действие, ослабляя демиелинизацию, а также индуцируют подавление иммунологической воспалительной реакции [58]. Рецепторы H3 действуют как авто-рецепторы, модулируя активность гистаминергических нейронов и регулируя синтез и секрецию гистамина [55]. Необходимы дополнительные исследования для изучения специфической роли гистамина и гистаминергических сигнальных путей.

Молекулярные механизмы пуринергических сигнальных путей

Показано, что пуринергические сигнальные пути влияют на рост олигодендроцитов, формирование миелина и ремиелинизацию как в нормальных, так и в патологических условиях [59, 60]. Аденозин и АТФ являются известными модуляторами иммунной функции и действуют как активаторы и хемотаксические сигналы для различных иммунных клеток [61]. Пурины служат нейромедиаторами и способствуют передаче нервных сигналов посредством активации пуринергических рецепторов. Олигодендроциты преимущественно экспрессируют аденозин-связывающие рецепторы P1 и АТФ- и АДФ-связывающие рецепторы P2 [62]. Рецепторы P1 подразделяются на четыре типа, а именно, A1, A2a, A2b и A3, все из которых являются рецепторами, сцепленными с G-белком. A1 и A3 оказывают ингибирующее действие на аденилатциклазу, приводя к снижению содержания внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). И наоборот, A2a и A2b стимулируют аденилатциклазу, приводя к повышению внутриклеточных концентраций цАМФ [61]. Рецепторы P2 классифицируются на ионотропные P2X (P2X1-7) или метаботропные P2Y (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6 и P2Y11-14) подтипы.

Молекулярные механизмы потенциал-зависимых каналов

В сером и белом веществе КПО экспрессируют разные потенциал-зависимые ионные каналы. Они включают потенциал-зависимые K⁺ каналы, Na⁺ каналы и Ca²⁺ каналы, регулирующие цикл и функцию КПО [63]. Избыточная экспрессия субъединиц Kir4.1 и Kv1.3 белка K⁺ каналов стимулировала пролиферацию КПО *in vitro*, тогда как избыточная экспрессия Kv1.6 подавляла индуцированный митогеном ход клеточного цикла, указывая на участие K⁺ каналов в регуляции пролиферации КПО [64]. В целом, модуляция экспрессии и активности потенциал-зависимых ионных каналов — многообещающая терапевтическая стратегия для стимуляции пролиферации и дифференциации КПО и улучшения ремиелинизации после повреждения.

ПОДХОДЫ К ВНЕДРЕНИЮ В ПРАКТИКУ И ПРЕПАРАТЫ

Модуляция нейронных сигнальных путей, непосредственно влияющая на активность нейронов, может способствовать выживанию, пролиферации и дифференциации, что делает нейронную активность мощным внешним регулятором ремиелинизации при демиелинизирующих заболеваниях. Активность нейронов можно модулировать инвазивным способом, таким как глубокая стимуляция мозга (ГСМ) и неинвазивными способами, таким как мТМС, ТУС и поведенческий тренинг [26].

ГСМ

В настоящее время ГСМ одобрена FDA для лечения нескольких нарушений, включая болезнь Паркинсона, дистонию, эссенциальный тремор, обсессивно-компульсивное расстройство и эпилепсию, устойчивую к медикаментозному лечению. Хотя лежащие в основе механизмы в значительной мере неизвестны, ГСМ хорошо переносилась и улучшала средние оценки по шкале тремора у больных РС через 6 месяцев [65].

мТМС

Сообщается, что мТМС в виде периодической стимуляции тета-вспышками повышает выживание олигодендроцитов и способствует миелинизации. Показано, что ежедневная мТМС в течение 4 недель усиливает миелинизацию олигодендроцитов у здоровых взрослых и демиелинизированных мышей, при этом также снижая симптомы, подобные депрессии, и способствуя когнитивному восстановлению у демиелинизированных мышей [10, 66, 92]. Основной молекулярный механизм ремиелинизации связан с повышением содержания мозгового нейротрофного фактора (BDNF) и снижением содержания интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) во время лечения с помощью мТМС [67].

ТУС

Показано, что лечение ультразвуком усиливает ремиелинизацию при демиелинизации, индуцированной ЛФХ для моделирования РС, снижая нейровоспаление, повышая плотность зрелых олигодендроцитов и способствуя экспрессии BDNF [68]. ТУС характеризуется большим пространственным разрешением и более глубоким проникновением, что может индуцировать кратковременные и долговременные изменения в возбудимости нейронов и частоте спонтанных импульсов. Кроме того, этот способ позволяет избирательно воздействовать на мелкие подкорковые структуры, по сравнению с другими неинвазивными способами стимуляции [26].

Физическая активность

Показано, что приобретение определенных новых двигательных навыков влияет на адаптивное формирование миелина как в здоровой, так и в демиелинизированной нервной системе. Во время физической активности запланированные, структурированные и повторяющиеся движения тела, требующие затрат энергии и улучшающие физическую форму, могут способствовать ремиелинизации нервной системы при патологических процессах [69]. Целостность белого вещества влияет на когнитивные возможности, и наоборот, поведенческий тренинг может также способствовать регенерации белого вещества. Индуцированная физическим движением нейронная активность может влиять на специфические для нервной сети изменения миелинизации [19]. Физические упражнения и тренировка двигательных навыков способствуют ремиелинизации. Сообщается, что тренировка двигательных навыков по точному временному графику после начала ремиелинизации усиливает последнюю за счет новообразованных и существующих олигодендроцитов, способствуя восстановлению после демиелинизирующего повреждения [18]. Также сообщается, что физические упражнения влияют на поляризацию астроцитов, что способствует очистке от остатков разрушенного миелина и ремиелинизации [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ремиелинизация происходит при различных клинических нарушениях, но не приводит к полному восстановлению функции. Проведено несколько клинических исследований способов усиления ремиелинизации, однако результаты неудовлетворительны [5]. Недавние данные дают основания полагать, что усиленное формирование миелина и ремиелинизацию можно стимулировать с помощью нейронной активности, что может помочь разработке стратегий лечения демиелинизирующих заболеваний [3]. Фармакологическая блокада нейронной активности препятствует регенерации миелина, тогда как неинвазивные способы контроля нейронной активности способствуют выживанию и дифференциации ПКО и, таким образом, восстановлению миелина и когнитивной функции [26].

Развитие КПО, формирование миелина и ремиелинизация зависят от глутаматергических сигнальных путей. Синаптические связи между глутаматергическими нейронами и КПО положительно влияют на ремиелинизацию, регулируя экспрессию рецепторов AMPA и NMDA на КПО. Рецепторы AMPA оказы-

вают значимое действие на более поздних стадиях регенерации миелина, тогда как рецепторы NMDA необходимы для ускорения и улучшения формирования миелина [23, 71]. Однако данные о влиянии рецепторов NMDA на миелин и структуры аксонов противоречивы, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы убедиться в их благоприятном влиянии на ремиелинизацию [72].

ГАМКергические сигнальные пути участвуют в регуляции клеток головного мозга, известных как КПО. Сигнальные пути, опосредованные рецептором ГАМК А, препятствуют синтезу миелина, и их влияние на миелинизацию может измениться в нормальных и патологических условиях [73]. Рецепторы ГАМК В также играют важную роль в регуляции синтеза миелина и ремиелинизации, о чем говорят исследования с использованием антагонистов и агонистов рецепторов ГАМК В [31, 32]. Кроме того, более низкое содержание ГАМК в головном мозге пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, сопровождающимися демиелинизацией, говорит о важности регуляции ГАМКергических сигнальных путей для профилактики [74].

Участие АХ в формировании миелина и ремиелинизации широко изучалось, и активация холинергических сигнальных путей, опосредованная рецепторами АХ, влияет на развитие и функцию олигодендроцитов. Мускариновая сигнализация подавляет регенерацию миелина и дифференциацию КПО, тогда как никотиновая сигнализация способствует созреванию КПО [43, 44].

Обнаружено, что гистамин регулирует дифференциацию КПО и ослабляет демиелинизацию, улучшая восстановление миелина. Активация или ингибирование гистаминовых рецепторов H1-H4 может различным образом влиять на демиелинизацию и иммунологическое воспаление [44]. Гистаминергические сигнальные пути способствуют симптомам, связанным с РС, так как у больных РС концентрация гистамина и гистидина в сыворотке ниже, чем у здоровых людей [75, 76].

Пуринергические сигнальные пути влияют на развитие олигодендроцитов, формирование миелина и ремиелинизацию как в нормальных, так и в патологических условиях. Пурины действуют как нейромедиаторы, тогда как аденозин и АТФ регулируют иммунный ответ. Олигодендроциты экспрессируют рецепторы P1 и P2, которые регулируют развитие КПО по двойному механизму [61, 77]. Аденозин оказывает защитное действие в моделях заболеваний белого вещества, и его противовоспалительные свойства можно приписать иммуномодуляции [78, 79].

Потенциал-зависимые ионные каналы в КПО влияют на клеточный цикл и ремиелинизацию. Избыточная экспрессия Kir4.1 и Kv1.3 способствует пролиферации КПО и миелинизации при регенерации, однако Kv1.6 подавляет эти процессы [63, 80]. Для восстановления миелина также требуется активация Cav1.2 и сигнальные токи Ca^{2+} . Модуляция потенциал-зависимых ионных каналов может усилить пролиферацию КПО и ремиелинизацию после повреждения [81].

Модуляция нейронной активности при помощи инвазивных методов, как ГСМ, или неинвазивных, как мТМС и ТУС, а также физической активности и обучения двигательным навыкам, может способствовать ремиелинизации при демиелинизирующих заболеваниях. В клинических условиях индивидуализированная поведенческая терапия применяется для улучшения двигательной функции пациентов с заболеваниями, сопровождающимися нарушениями миелина [82]. За исключением мТМС и ТУС, молекулярные механизмы, лежащие в основе эффекта упражнений, связаны с усиленной экспрессией BDNF [83]. Показано, что BDNF, член нейротрофного семейства, влияет на клетки линии олигодендроцитов на протяжении всего цикла развития [84]. Отсутствие BDNF ограничивало пролиферацию и дифференциацию КПО в модели демиелинизации [85–87].

Эти недавние исследования подчеркнули потенциал нейронной активности для стимуляции синтеза и восстановления миелина. Применение оптогенетических и хемогенетических методов для модуляции нейронной активности позволяет добиться высокоселективного воздействия на клетки и точных пространственно-временных реакций с точно регулируемым возбуждением или торможением определенных нейронов [88, 89]. Неинвазивные техники, включая ГСМ, мТМС и ТУС, дают потенциальные пути внедрения в практику новых терапевтических стратегий при демиелинизирующих заболеваниях [26]. В отличие от фармакологи-

ческих методов прямого воздействия на олигодендроциты, новый механизм действия способствует установлению новых синаптических связей между КПО и нейронами за счет точной модуляции нейронных сетей [25, 90, 91]. Взаимодействие между нейронами и олигодендроцитами все чаще признается как один из необходимых компонентов ремиелинизации.

В этом обзоре подчеркивается необходимость дальнейших исследований, чтобы разработать эффективные терапевтические стратегии для усиления ремиелинизации и защиты нейронов при демиелинизации.



Литература

1. Fields, R. D. (2008). White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci.* 31, 361–370. doi:10.1016/j.tins.2008.04.001
2. Zhou, Y., Zhang, J., Wang, L., Chen, Y., Wan, Y., He, Y., et al. (2017). Interleukin-1 β impedes oligodendrocyte progenitor cell recruitment and white matter repair following chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Behav. Immun.* 60, 93–105. doi:10.1016/j.bbi.2016.09.024
3. Maas, D. A., and Angulo, M. C. (2021). Can enhancing neuronal activity improve myelin repair in multiple sclerosis? *Front. Cell. Neurosci.* 15, 645240. doi:10.3389/fncel.2021.645240
4. Deng, S., Shu, S., Zhai, L., Xia, S., Cao, X., Li, H., et al. (2023). Optogenetic stimulation of mPFC alleviates white matter injury-related cognitive decline after chronic ischemia through adaptive myelination. *Adv. Sci. (Weinh)* 10, e2202976. doi:10.1002/advs.202202976
5. Lubetzki, C., Zalc, B., Williams, A., Stadelmann, C., and Stankoff, B. (2020). Remyelination in multiple sclerosis: From basic science to clinical translation. *Lancet Neurol.* 19, 678–688. doi:10.1016/S1474-4422(20)30140-X
6. Gibson, E. M., Purger, D., Mount, C. W., Goldstein, A. K., Lin, G. L., Wood, L. S., et al. (2014). Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science* 344, 1252304. doi:10.1126/science.1252304
7. Mitew, S., Gobius, I., Fenlon, L. R., Mcdougall, S. J., Hawkes, D., Xing, Y. L., et al. (2018). Pharmacogenetic stimulation of neuronal activity increases myelination in an axon-specific manner. *Nat. Commun.* 9, 306. doi:10.1038/s41467-017-02719-2
8. Thornton, M. A., and Hughes, E. G. (2020). Neuron-oligodendroglia interactions: Activity-dependent regulation of cellular signaling. *Neurosci. Lett.* 727, 134916. doi:10.1016/j.neulet.2020.134916
9. Nagy, B., Hovhannisyann, A., Barzan, R., Chen, T. J., and Kukley, M. (2017). Different patterns of neuronal activity trigger distinct responses of oligodendrocyte precursor cells in the corpus callosum. *PLoS Biol.* 15, e2001993. doi:10.1371/journal.pbio.2001993
10. Mooshekhian, A., Sandini, T., Wei, Z., van Bruggen, R., Li, H., Li, X. M., et al. (2022). Low-field magnetic stimulation improved cuprizone-induced depression-like symptoms and demyelination in female mice. *Exp. Ther. Med.* 23, 210. doi:10.3892/etm.2022.11133
11. Smith, K. J., Blakemore, W. F., and McDonald, W. I. (1979). Central remyelination restores secure conduction. *Nature* 280, 395–396. doi:10.1038/280395a0

Комментарий главного редактора

В последние годы появляется все больше данных о роли холинергической системы в регуляции процессов регенерации периферических нервов, воспаления и боли. В представленном обзоре приведены новые данные о конкретных процессах нейрорегенерации в центральной нервной системе (ЦНС) с участием ацетилхолина. Это является очень важным с точки зрения понимания перспектив использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы (например, Нейромидин) у пациентов с патологией не только периферических нервов, но и заболеваний ЦНС. С другой стороны, эти новые данные могут свидетельствовать о системном характере регуляторных функций холинергической системы в отношении процессов нейрорегенерации, воспаления и боли. Это важно учитывать при подборе лекарственных препаратов для лечения пациентов с поражением как периферической нервной системы, так и ЦНС.

12. Horner, P. J., and Gage, F. H. (2000). Regenerating the damaged central nervous system. *Nature* 407, 963–970. doi:10.1038/35039559
13. Mei, F., Lehmann-Horn, K., Shen, Y. A., Rankin, K. A., Stebbins, K. J., Lorrain, D. S., et al. (2016). Accelerated remyelination during inflammatory demyelination prevents axonal loss and improves functional recovery. *Elife* 5, e18246. doi:10.7554/eLife.18246
14. Deshmukh, V. A., Tardif, V., Lyssiotis, C. A., Green, C. C., Kerman, B., Kim, H. J., et al. (2013). A regenerative approach to the treatment of multiple sclerosis. *Nature* 502, 327–332. doi:10.1038/nature12647
15. Bergles, D. E., and Richardson, W. D. (2015). Oligodendrocyte development and plasticity. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 8, a020453. doi:10.1101/cshperspect.a020453
16. Pan, S., and Chan, J. R. (2021). Clinical applications of myelin plasticity for remyelinating therapies in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 90, 558–567. doi:10.1002/ana.26196
17. McKenzie, I. A., Ohayon, D., Li, H., de Faria, J. P., Emery, B., Tohyama, K., et al. (2014). Motor skill learning requires active central myelination. *Science* 346, 318–322. doi:10.1126/science.1254960
18. Bacmeister, C. M., Barr, H. J., McClain, C. R., Thornton, M. A., Nettles, D., Welle, C. G., et al. (2020). Motor learning promotes remyelination via new and surviving oligodendrocytes. *Nat. Neurosci.* 23, 819–831. doi:10.1038/s41593-020-0637-3
19. Bacmeister, C. M., Huang, R., Osso, L. A., Thornton, M. A., Conant, L., Chavez, A. R., et al. (2022). Motor learning drives dynamic patterns of intermittent myelination on learning-activated axons. *Nat. Neurosci.* 25, 1300–1313. doi:10.1038/s41593-022-01169-4
20. Nicholson, M., Wood, R. J., Gonsalves, D. G., Hannan, A. J., Fletcher, J. L., Xiao, J., et al. (2022). Remodelling of myelinated axons and oligodendrocyte differentiation is stimulated by environmental enrichment in the young adult brain. *Eur. J. Neurosci.* 56, 6099–6114. doi:10.1111/ejn.15840
21. Xiao, L., Ohayon, D., McKenzie, I. A., Sinclair-Wilson, A., Wright, J. L., Fudge, A. D., et al. (2016). Rapid production of new oligodendrocytes is required in the earliest stages of motor-skill learning. *Nat. Neurosci.* 19, 1210–1217. doi:10.1038/nn.4351
22. Yoon, H., Kleven, A., Paulsen, A., Kleppe, L., Wu, J., Ying, Z., et al. (2016). Interplay between exercise and dietary fat modulates myelinogenesis in the central nervous system. *Biochim. Biophys. Acta* 1862, 545–555. doi:10.1016/j.bbadis.2016.01.019
23. Gautier, H. O., Evans, K. A., Volbracht, K., James, R., Sitnikov, S., Lundgaard, I., et al. (2015). Neuronal activity regulates remyelination via glutamate signalling to oligodendrocyte progenitors. *Nat. Commun.* 6, 8518. doi:10.1038/ncomms9518
24. Ortiz, F. C., Habermacher, C., Graciarena, M., Houry, P. Y., Nishiyama, A., Nait Oumesmar, B., et al. (2019). Neuronal activity in vivo enhances functional myelin repair. *JCI Insight* 5, e123434. doi:10.1172/jci.insight.123434
25. Zhou, Y., An, D., Xu, Y., Zhou, Y., Li, Q., Dai, H., et al. (2022). Activation of glutamatergic neurons in the somatosensory cortex promotes remyelination in ischemic vascular dementia. *Fundam. Res.* doi:10.1016/j.fmre.2022.08.007
26. Darmani, G., Bergmann, T. O., Butts Pauly, K., Caskey, C. F., de Lecea, L., Fomenko, A., et al. (2022). Non-invasive transcranial ultrasound stimulation for neuromodulation. *Clin. Neurophysiol.* 135, 51–73. doi:10.1016/j.clinph.2021.12.010
27. Bergles, D. E., Roberts, J. D., Somogyi, P., and Jahr, C. E. (2000). Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature* 405, 187–191. doi:10.1038/35012083
28. Paez, P. M., Fulton, D., Colwell, C. S., and Campagnoni, A. T. (2009). Voltageoperated Ca (2+) and Na (+) channels in the oligodendrocyte lineage. *J. Neurosci. Res.* 87, 3259–3266. doi:10.1002/jnr.2193
29. Li, C., Xiao, L., Liu, X., Yang, W., Shen, W., Hu, C., et al. (2013). A functional role of NMDA receptor in regulating the differentiation of oligodendrocyte precursor cells and remyelination. *Glia* 61, 732–749. doi:10.1002/glia.22469
30. Bai, X., Kirchhoff, F., and Scheller, A. (2021). Oligodendroglial GABAergic signaling: More than inhibition. *Neurosci. Bull.* 37, 1039–1050. doi:10.1007/s12264-021-00693-w
31. Serrano-Regal, M. P., Bayon-Cordero, L., Chara Ventura, J. C., Ochoa-Bueno, B. I., Tepavcevic, V., Matute, C., et al. (2022). GABA (B) receptor agonist baclofen promotes central nervous system remyelination. *Glia* 70, 2426–2440. doi:10.1002/glia.24262
32. Pudasaini, S., Friedrich, V., Buhner, C., Endesfelder, S., Scheuer, T., and Schmitz, T. (2022). Post-natal myelination of the immature rat cingulum is regulated by GABA (B) receptor activity. *Dev. Neurobiol.* 82, 16–28. doi:10.1002/dneu.22853
33. Takeda, M., Nelson, D. J., and Soliven, B. (1995). Calcium signaling in cultured rat oligodendrocytes. *Glia* 14, 225–236. doi:10.1002/glia.440140308
34. Larocca, J. N., and Almazan, G. (1997). Acetylcholine agonists stimulate mitogenactivated protein kinase in oligodendrocyte progenitors by muscarinic receptors. *J. Neurosci. Res.* 50, 743–754. doi:10.1002/(SICI)1097-4547(19971201)50:5<743::AID-JNR11>3.0.CO;2-2
35. Bernardini, N., Levey, A. I., and Augusti-Tocco, G. (1999). Rat dorsal root ganglia express m1-m4 muscarinic receptor proteins. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 4, 222–232.
36. de Angelis, F., Bernardo, A., Magnaghi, V., Minghetti, L., and Tata, A. M. (2012). Muscarinic receptor subtypes as potential targets to modulate oligodendrocyte progenitor survival, proliferation, and differentiation. *Dev. Neurobiol.* 72, 713–728. doi:10.1002/dneu.20976
37. Ragheb, F., Molina-Holgado, E., Cui, Q. L., Khorchid, A., Liu, H. N., Larocca, J. N., et al. (2001). Pharmacological and functional characterization of muscarinic receptor subtypes in developing oligodendrocytes. *J. Neurochem.* 77, 1396–1406. doi:10.1046/j.1471-4159.2001.00356.x
38. Fields, R. D., Dutta, D. J., Belgrad, J., and Robnett, M. (2017). Cholinergic signaling in myelination. *Glia* 65, 687–698. doi:10.1002/glia.23101
39. Wessler, I., Kirkpatrick, C. J., and Racke, K. (1999). The cholinergic «pifal»: Acetylcholine, a universal cell molecule in biological systems, including humans. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 26, 198–205. doi:10.1046/j.1440-1681.1999.03016.x
40. Deshmukh, V. A., Tardif, V., Lyssiotis, C. A., Green, C. C., Kerman, B., Kim, H. J., et al. (2013). A regenerative approach to the treatment of multiple sclerosis. *Nature* 502, 327–332. doi:10.1038/nature12647
41. Velez-Fort, M., Audinat, E., and Angulo, M. C. (2009). Functional alpha 7-containing nicotinic receptors of NG2-expressing cells in the hippocampus. *Glia* 57, 1104–1114. doi:10.1002/glia.20834
42. Imamura, O., Arai, M., Dateki, M., Ogata, T., Uchida, R., Tomoda, H., et al. (2015). Nicotinic acetylcholine receptors mediate donepezil-induced oligodendrocyte differentiation. *J. Neurochem.* 135, 1086–1098. doi:10.1111/jnc.13294
43. Imamura, O., Arai, M., Dateki, M., Oishi, K., and Takishima, K. (2020). Donepezil-induced oligodendrocyte differentiation is mediated through estrogen receptors. *J. Neurochem.* 155, 494–507. doi:10.1111/jnc.14927
44. Piovesana, R., Reid, A. J., and Tata, A. M. (2022). Emerging roles of cholinergic receptors in schwann cell development and plasticity. *Biomedicines* 11, 41. doi:10.3390/biomedicines11010041
45. Liu, Q., Li, M., Whiteaker, P., Shi, F. D., Morley, B. J., and Lukas, R. J. (2019). Attenuation in nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 9$ and $\alpha 10$ subunit double knock-out mice of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biomolecules* 9, 827. doi:10.3390/biom9120827
46. Li, Z., He, Y., Fan, S., and Sun, B. (2015). Clemastine rescues behavioral changes and enhances remyelination in the cuprizone mouse model of demyelination. *Neurosci. Bull.* 31, 617–625. doi:10.1007/s12264-015-1555-3
47. Cree, B. A. C., Niu, J., Hoi, K. K., Zhao, C., Caganap, S. D., Henry, R. G., et al. (2018). Clemastine rescues myelination defects and promotes functional recovery in hypoxic brain injury. *Brain* 141, 85–98. doi:10.1093/brain/awx312
48. Imamura, O., Arai, M., Dateki, M., and Takishima, K. (2017). Donepezil promotes differentiation of neural stem cells into mature oligodendrocytes at the expense of astrogenesis. *J. Neurochem.* 140, 231–244. doi:10.1111/jnc.13856
49. Palma, A., Chara, J. C., Montilla, A., Otxoa-de-Amezaga, A., Ruiz-Jaen, F., Planas, A. M., et al. (2022). Clemastine induces an impairment in developmental myelination. *Front. Cell. Dev. Biol.* 10, 841548. doi:10.3389/fcell.2022.841548
50. Hu, W., and Chen, Z. (2017). The roles of histamine and its receptor ligands in central nervous system disorders: An update. *Pharmacol. Ther.* 175, 116–132. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.039
51. Volonte, C., Apolloni, S., and Amadio, S. (2022). The histamine and multiple sclerosis alliance: Pleiotropic actions and functional validation. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 59, 217–239. doi:10.1007/7854_2021_240
52. Panula, P., and Nuutinen, S. (2013). The histaminergic network in the brain: Basic organization and role in disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 472–487. doi:10.1038/nrn3526
53. Jiang, L., Cheng, L., Chen, H., Dai, H., An, D., Ma, Q., et al. (2021a). Histamine H2 receptor negatively regulates oligodendrocyte differentiation in neonatal hypoxicischemic white matter injury. *J. Exp. Med.* 218, e20191365. doi:10.1084/jem.20191365
54. Amadio, S., Conte, F., Esposito, G., Ficon, G., Paci, P., and Volonte, C. (2022). Repurposing histaminergic drugs in multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 6347. doi:10.3390/ijms23116347
55. Passani, M. B., and Blandina, P. (2011). Histamine receptors in the CNS as targets for therapeutic intervention. *Trends Pharmacol. Sci.* 32, 242–249. doi:10.1016/j.tips.2011.01.003
56. Passani, M. B., and Ballerini, C. (2012). Histamine and neuroinflammation: Insights from murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front. Syst. Neurosci.* 6, 32. doi:10.3389/fnsys.2012.00032
57. Ma, R. Z., Gao, J., Meeker, N. D., Fillmore, P. D., Tung, K. S., Watanabe, T., et al. (2002). Identification of Bps, an autoimmune disease locus, as histamine receptor H1. *Science* 297, 620–623. doi:10.1126/science.1072810
58. Saligram, N., Case, L. K., Kremontsov, D. N., and Teuscher, C. (2014). Histamine H₂ receptor signaling \times environment interactions determine susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis. *FASEB J.* 28, 1898–1909. doi:10.1096/fj.13-239939
59. Rivera, A., Vanzulli, I., and Butt, A. M. (2016). A central role for ATP signalling in glial interactions in the CNS. *Curr. Drug Targets* 17, 1829–1833. doi:10.2174/1389450117666160711154529

60. Butt, A. M., Papanikolaou, M., and Rivera, A. (2019). Physiology of oligodendroglia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1175, 117–128. doi:10.1007/978-981-13-9913-8_5
61. Welsh, T. G., and Kucenas, S. (2018). Purinergic signaling in oligodendrocyte development and function. *J. Neurochem.* 145, 6–18. doi:10.1111/jnc.14315
62. Cheng, R. D., Ren, W., Luo, B. Y., and Ye, X. M. (2023). The role of purinergic receptors in neural repair and regeneration after spinal cord injury. *Neural Regen. Res.* 18, 1684–1690. doi:10.4103/1673-5374.363186
63. Liu, H., Yang, X., Yang, J., Yuan, Y., Wang, Y., Zhang, R., et al. (2021). IL-17 inhibits oligodendrocyte progenitor cell proliferation and differentiation by increasing K (+) channel Kv1.3. *Front. Cell. Neurosci.* 15, 679413. doi:10.3389/fncel.2021.679413
64. Larson, V. A., Zhang, Y., and Bergles, D. E. (2016). Electrophysiological properties of NG2 (+) cells: Matching physiological studies with gene expression profiles. *Brain Res.* 1638, 138–160. doi:10.1016/j.brainres.2015.09.010
65. Oliveria, S. F., Rodriguez, R. L., Bowers, D., Kantor, D., Hilliard, J. D., Monari, E. H., et al. (2017). Safety and efficacy of dual-lead thalamic deep brain stimulation for patients with treatment-refractory multiple sclerosis tremor: A single-centre, randomised, single-blind, pilot trial. *Lancet Neurol.* 16, 691–700. doi:10.1016/S1474-4422(17)30166-7
66. Wang, Z., Baharani, A., Wei, Z., Truong, D., Bi, X., Wang, F., et al. (2021). Low field magnetic stimulation promotes myelin repair and cognitive recovery in chronic cuprizone mouse model. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 48, 1090–1102. doi:10.1111/1440-1681.13490
67. Zhao, X., Li, Y., Tian, Q., Zhu, B., and Zhao, Z. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor and decreases interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in elderly patients with refractory depression. *J. Int. Med. Res.* 47, 1848–1855. doi:10.1177/0300060518817417
68. Yang, F. Y., Huang, L. H., Wu, M. T., and Pan, Z. Y. (2022). Ultrasound neuromodulation reduces demyelination in a rat model of multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 10034. doi:10.3390/ijms231710034
69. Bloom, M. S., Orthmann-Murphy, J., and Grinspan, J. B. (2022). Motor learning and physical exercise in adaptive myelination and remyelination. *ASN Neuro* 14, 17590914221097510. doi:10.1177/17590914221097510
70. Jiang, T., Luo, J., Pan, X., Zheng, H., Yang, H., Zhang, L., et al. (2021b). Physical exercise modulates the astrocytes polarization, promotes myelin debris clearance and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion rats. *Life Sci.* 278, 119526. doi:10.1016/j.lfs.2021.119526
71. Chen, T. J., Kula, B., Nagy, B., Barzan, R., Gall, A., Ehrlich, I., et al. (2018). In vivo regulation of oligodendrocyte precursor cell proliferation and differentiation by the AMPA-receptor subunit GluA2. *Cell. Rep.* 25, 852–861 e7. doi:10.1016/j.celrep.2018.09.066
72. Christensen, P. C., Welch, N. C., Brideau, C., and Stys, P. K. (2016). Functional ionotropic glutamate receptors on peripheral axons and myelin. *Muscle Nerve* 54, 451–459. doi:10.1002/mus.25078
73. Zonouzi, M., Scafi, J., Li, P., McEllin, B., Edwards, J., Dupree, J. L., et al. (2015). GABAergic regulation of cerebellar NG2 cell development is altered in perinatal white matter injury. *Nat. Neurosci.* 18, 674–682. doi:10.1038/nn.3990
74. Cawley, N., Solanky, B. S., Muhlert, N., Tur, C., Edden, R. A., Wheeler-Kingshott, C. A., et al. (2015). Reduced gamma-aminobutyric acid concentration is associated with physical disability in progressive multiple sclerosis. *Brain* 138, 2584–2595. doi:10.1093/brain/awv209
75. Rafiee Zadeh, A., Falahatian, M., and Alsahebhosoul, F. (2018). Serum levels of histamine and diamine oxidase in multiple sclerosis. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 7, 100–105.
76. Loy, B. D., Fling, B. W., Sage, K. M., Spain, R. I., and Horak, F. B. (2019). Serum histidine is lower in fatigued women with multiple sclerosis. *Fatigue* 7, 69–80. doi:10.1080/21641846.2019.1611786
77. Cherchi, F., Pugliese, A. M., and Coppi, E. (2021b). Oligodendrocyte precursor cell maturation: Role of adenosine receptors. *Neural Regen. Res.* 16, 1686–1692. doi:10.4103/1673-5374.306058
78. Coppi, E., Cellai, L., Maraula, G., Pugliese, A. M., and Pedata, F. (2013). Adenosine A₂A receptors inhibit delayed rectifier potassium currents and cell differentiation in primary purified oligodendrocyte cultures. *Neuropharmacology* 73, 301–310. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.05.035
79. Coppi, E., Cherchi, F., Fusco, I., Dettori, I., Gaviano, L., Magni, G., et al. (2020). Adenosine A (2B) receptors inhibit K (+) currents and cell differentiation in cultured oligodendrocyte precursor cells and modulate sphingosine-1-phosphate signaling pathway. *Biochem. Pharmacol.* 177, 113956. doi:10.1016/j.bcp.2020.113956
80. Song, F., Hong, X., Cao, J., Ma, G., Han, Y., Cepeda, C., et al. (2018). Kir4.1 channels in NG2-glia play a role in development, potassium signaling, and ischemia-related myelin loss. *Commun. Biol.* 1, 80. doi:10.1038/s42003-018-0083-x
81. Paez, P. M., and Lyons, D. A. (2020). Calcium signaling in the oligodendrocyte lineage: Regulators and consequences. *Annu. Rev. Neurosci.* 43, 163–186. doi:10.1146/annurev-neuro-100719-093305
82. Makowiecki, K., Stevens, N., Cullen, C. L., Zarghami, A., Nguyen, P. T., Johnson, L., et al. (2022). Safety of low-intensity repetitive transcranial magnetic brain stimulation for people living with multiple sclerosis (TAURUS): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 23, 626. doi:10.1186/s13063-022-06526-z
83. Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., et al. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FND5 pathway. *Cell. Metab.* 18, 649–659. doi:10.1016/j.cmet.2013.09.008
84. Vondran, M. W., Clinton-Luke, P., Honeywell, J. Z., and Dreyfus, C. F. (2010). BDNF +/- mice exhibit deficits in oligodendrocyte lineage cells of the basal forebrain. *Glia* 58, 848–856. doi:10.1002/glia.20969
85. Vondran, M. W., Singh, H., Honeywell, J. Z., and Dreyfus, C. F. (2011). Levels of BDNF impact oligodendrocyte lineage cells following a cuprizone lesion. *J. Neurosci.* 31, 14182–14190. doi:10.1523/JNEUROSCI.6595-10.2011
86. Fulmer, C. G., Vondran, M. W., Stillman, A. A., Huang, Y., Hempstead, B. L., and Dreyfus, C. F. (2014). Astrocyte-derived BDNF supports myelin protein synthesis after cuprizone-induced demyelination. *J. Neurosci.* 34, 8186–8196. doi:10.1523/JNEUROSCI.4267-13.2014
87. Tsiperson, V., Huang, Y., Bagayogo, I., Song, Y., Vondran, M. W., Diccico-Bloom, E., et al. (2015). Brain-derived neurotrophic factor deficiency restricts proliferation of oligodendrocyte progenitors following cuprizone-induced demyelination. *ASN Neuro* 7, 1759091414566878. doi:10.1177/1759091414566878
88. Deisseroth, K. (2015). Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nat. Neurosci.* 18, 1213–1225. doi:10.1038/nn.4091
89. Roth, B. L. (2016). DREADDs for neuroscientists. *Neuron* 89, 683–694. doi:10.1016/j.neuron.2016.01.040
90. Etxeberria, A., Mangin, J. M., Aguirre, A., and Gallo, V. (2010). Adult-born SVZ progenitors receive transient synapses during remyelination in corpus callosum. *Nat. Neurosci.* 13, 287–289. doi:10.1038/nn.2500
91. Sahel, A., Ortiz, F. C., Kerninon, C., Maldonado, P. P., Angulo, M. C., and Nait-Oumesmar, B. (2015). Alteration of synaptic connectivity of oligodendrocyte precursor cells following demyelination. *Front. Cell. Neurosci.* 9, 77. doi:10.3389/fncel.2015.00077
92. Cullen, C. L., Senesi, M., Tang, A. D., Clutterbuck, M. T., Auderset, L., O'Rourke, M. E., et al. (2019). Low-intensity transcranial magnetic stimulation promotes the survival and maturation of newborn oligodendrocytes in the adult mouse brain. *Glia* 67, 1462–1477. doi:10.1002/glia.23620

Систематический обзор эффективности витаминов В при диабетической периферической нейропатии

Реферативный перевод

Источник: Nutrition ReviewsVR Vol. 80 (5):1340–1355, <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab116>

Stephanie Farah¹, Kaissar Yammine²

¹ Медицинский центр Ливано-Американского университета, Бейрут, Ливан;

² Отделение ортопедической хирургии Медицинского центра Ливано-Американского университета — больница Ризк, Клиника диабетической стопы, Центр научно обоснованных анатомических, спортивных и ортопедических исследований Ливано-Американского университета, медицинский факультет, Бейрут, Ливан.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) — распространенное осложнение при сахарном диабете: почти 50 % пациентов страдает от нее в какой-то момент своей жизни [1]. Она может затрагивать любые чувствительные, двигательные и вегетативные функции. Клинически она описывается как боль, покалывание, ноющая боль, онемение, жжение, аллодиния, потеря чувствительности и слабость [2].

Патофизиология ДПН многофакторна и может объясняться метаболическими, аутоиммунными и нейрогенными механизмами. Хроническая гипергликемия ведет к метаболическому каскаду за счет усиления полиолового пути, высвобождения цитокинов и окислительного стресса, активации протеинкиназы С и повышения количества конечных продуктов усиленного гликозилирования. Все эти изменения приводят к повреждению периферических нервов [3]. Интересно, что, хотя эти метаболические изменения могут объяснить патогенез всех диабетических микрососудистых осложнений (ней-

ропатии, ретинопатии и нефропатии), существуют органоспецифические процессы, позволяющие объяснить нейропатию сами по себе. Длительная гипергликемия может ухудшить кровоснабжение за счет нарушения саморегуляции, приводя к гипоксическому повреждению нервов.

Выявлены дополнительные факторы риска, такие как курение, алкоголь, пожилой возраст, неконтролируемая гликемия и длительный диабет [4]. В исследованиях контроля и осложнений диабета (1982–1993), и эпидемиологии диабета и осложнений (1994–2006) обнаружено, что дополнительными факторами риска ДПН являются высокий рост, макроальбуминурия, стойкая альбуминурия, применение б-блокаторов и более высокая средняя частота пульса [5]. Осложнения включают инфекцию, трофические язвы на стопах, нарушение целостности кожи, остеомиелит, гангрену, деформации и ампутацию [2, 6].

Витамины В-комплекса играют основную роль в энергетическом метаболизме и включают витамин В₁ (тиамин и его производное — бенфотиамин), В₂ (рибофлавин), В₃ (никотиновую кислоту), В₅ (пан-

тотеновую кислоту), В₆ (пиридоксин), В₇ (биотин), В₉ (фолиевую кислоту) и В₁₂ (кобаламин и его производные: цианокобаламин и гидроксикобаламин) [7]. В-комплекс способствует восстановлению нервов, усиливая регенерацию и восстановление функции. В-комплекс также обладает антиноцицептивным действием. Витамин В₁ может блокировать метаболические пути, в том числе пути конечных продуктов усиленного гликозилирования и гексаминовый путь [8]. Витамин В₆ участвует в пресинаптическом ингибировании высвобождения медиатора из ноцицептивных афферентных волокон, подавляет гипервозбудимость нейронов и повышает концентрации 5-гидрокситриптамина в головном мозге. Витамин В₁₂ действует как донор метила в метаболизме ДНК, активирует генную транскрипцию и усиливает синтез белка, приводя к регенерации нервов [8, 9]. Витамин В₁₂ также может избирательно блокировать проведение по чувствительным нервам [8] и снижать эктопическую активность [9]. Пациенты с сахарным диабетом имеют недостаточность витамина В [10, 11], что может усилить окислительный стресс и привести к дополнительным осложнениям. Окислительный стресс возникает, когда количество окислительных соединений превышает антиоксидантную буферную емкость. Реактивные формы кислорода могут повредить функциональные компоненты и ткани за счет изменения углеводов, белков, липидов и ДНК. Фолат, витамины В₆ и В₁₂ — важные кофакторы метаболизма гомоцистеина. Недостаточность В₁₂ может привести к повышению концентрации гомоцистеина, что, как полагают, опосредует накопление реактивных форм кислорода. Недостаточность В₁₂ связана с повышением активности оксидантной системы и снижением концентрации антиоксидантов [12]. Сходным образом, недостаточность ниацина связана с усилением окислительного стресса за счет его роли в предотвращении пероксидного окисления липидов и снижении окислительного повреждения при реперфузии [13].

Таким образом, лечение пациентов витамином В позволяет скорректировать эту недостаточность и обратить неблагоприятные исходы.

Потенциал и эффективность витаминов В при лечении пациентов с ДПН оценивали ранее с помощью метаанализа. Sun и соавт. [14] пришли к заключению, что лечение чистым метилкобаламином или комбинацией витаминов В-комплекса и цианокобаламином позволяет добиться клинического улучшения у пациентов с ДПН, которое более выраженное, чем снижение электрофизиологических отклонений [14]. Однако Jayabalan и Low [15] пришли к заключению, что чистый метилкобаламин и комбинация с витамином В₁₂ не является оптимальным выбором при ДПН

на основании оценки как симптомов, так и электрофизиологических показателей [15]. Ang и соавт. [7] заявили, что роль витаминов В в лечении периферических нейропатий описана недостаточно.

Лучшим способом предотвращения или отсрочки развития ДПН является поддержание нормогликемии, здоровая диета и регулярные физические упражнения [16]. Однако даже при оптимальном контроле глюкозы не всегда удается добиться нормогликемии. Изучались препараты для приема внутрь (например, антидепрессанты, противосудорожные препараты, опиоиды) и местные средства [16]; также активно изучались нефармакологические способы лечения [17]. Лечение ДПН остается сложной задачей. Учитывая рост распространенности ДПН и ее влияние на качество жизни, в этом новом систематическом обзоре оценили и уточнили роль витаминов В в терапии ДПН.

МЕТОДЫ

Для этого обзора отбирали исследования, посвященные эффективности витаминов В при лечении ДПН. Ограничения по языку или географии не применяли. Использовали стратегии поиска, основанные на теме, в следующих базах данных: PubMed, the Cochrane Library, Medline. Стратегия поиска включала исследуемую выборку и явление, представляющее интерес, при этом использовались следующие термины и ключевые слова, выбранные на основании предварительного поиска и опыта в данной области, чтобы найти подходящие статьи, опубликованные с 1981 по 2019 гг.: («диабетическая периферическая нейропатия» ИЛИ «диабетическая нейропатия» ИЛИ «диабетическая невралгия» ИЛИ «диабетическая амиотрофия» ИЛИ «диабетическая полинейропатия») И (пиридоксин ИЛИ бенфотиамин ИЛИ «витамин В6» ИЛИ «витамин В12» ИЛИ «витамин В12» ИЛИ «цианокобаламин» ИЛИ «кобаламины» ИЛИ «кобаламин» ИЛИ «эритрон» ИЛИ «кобамиды» ИЛИ «кобаמיד» ИЛИ «гидроксикобаламин» ИЛИ «фолиевая кислота» ИЛИ «витамин В9» ИЛИ «витамин В» ИЛИ «птероилглутаминовая кислота» ИЛИ «фолвит» ИЛИ «фолацин» ИЛИ «фолат» ИЛИ «витамин В1» ИЛИ «витамин В1» ИЛИ «тиамин» ИЛИ «витамин В2» ИЛИ «рибофлавин» ИЛИ «витамин В3» ИЛИ «ниацин» ИЛИ «витамин В5» ИЛИ «пантотеновая кислота») И («сыворотка» ИЛИ «плазма» ИЛИ «кровь» ИЛИ «кровообращение»).

В анализ включали все аспекты клинических проявлений диабетической нейропатии, включая боль, дизестезию, онемение, восприятие вибрации или любые утвержденные клинические оценки. Результаты электромиографии (ЭМГ) также включали в оценку результата. Для статистического анализа мы использовали программное обеспечение StatsDirect.

Результаты поиска

При поиске было найдено 108 совпадений, 59 из которых было исключено во время просмотра, так как статьи либо не относились к теме, либо исследования не были РКИ. Из оставшихся 49 статей, 14 соответствовали критериям включения [19–32]. Два исследования были проведены в США [23, 27], 2 в Германии [25, 31], 2 в Иране [22, 28], и по 1 в Сингапуре [20], Саудовской Аравии [32], Филиппинах [21], Японии [29], Танзании [19], Венгрии [31], Малайзии [26] и Норвегии [24]. Все исследования были опубликованы на английском языке. В 10 исследованиях представлены данные об эффективности витаминов B₆ [27], B₁₂ [20, 21, 29, 32], B₁ [24–26, 30], и B₉ при лечении ДПН [28]. В оставшихся 4 исследованиях [19, 22, 23, 31] оценивались разные комбинации: витамины B₁ и B₆; B₁ и B-комплекс; комбинация B₆, B₉ и B₁₂; и комбинация поливитаминов.

Характеристики исследований

Размер обобщенной выборки составил 997 пациентов, 540 в группе исследуемого лечения и 457 в контрольной группе. В таблице 1 [19–32] кратко представлены исходные данные включенных исследований. Что касается оценки качества исследований, средняя оценка JBI составила 10,2 из максимального значения 13.

Концентрации витаминов B, исходные и после лечения

Средние изменения концентрации фолиевой кислоты описаны в 3 исследованиях; они повысились от 5,75 нг/мл на исходном уровне до 14,6 нг/мл после лечения [22, 23, 28]. Farvid и соавт. [22] сообщили о значительном повышении концентрации фолиевой кислоты в группе плацебо, получавшей минеральные комплексы и витамины (с 6,95 до 8,24 нг/мл), а также с 7,74 нг/мл и 8,68 нг/мл (в группе исследуемого лечения, получавшей минеральные вещества, витамины, витамин B₁ [10 мг], B₂ [10 мг], B₆ [10 мг], биотин [200 мг], B₁₂ [10 мг] и фолиевую кислоту) до 9,74 нг/мл (группа плацебо) и 16,34 нг/мл (группа исследуемого лечения). Сходное значимое изменение в группе исследуемого лечения описано Fonseca и соавт. [23] (7,53 нг/мл) и Mottaghi и соавт. (10,1 нг/мл) [28].

В этих же исследованиях сообщается о среднем изменении концентрации витамина B₁₂ с 404,3 до 1046 нг/мл после приема [22, 23, 28]. Однако Fonseca и соавт. [23] были единственной группой, сообщившей о значительном изменении 2241,96 пг/мл в группе исследуемого лечения.

По данным двух исследований было вычислено среднее изменение концентрации пиридоксина с 18,3 до 64,5 нг/мл [23, 27]. Fonseca и соавт. [23]

и Levin и соавт. [27]. сообщили о значимом изменении в группе исследуемого лечения 176,22 нг/мл (P = 0,0001) и 62,5 нг/мл (P = 0,01), соответственно.

Клинические результаты, относящиеся к чувствительным нервам

Общие исследования чувствительных нервов. Во многих исследованиях сообщается снижение оценок нейропатии у пациентов после применения витаминов B (табл. 2) [19–23, 25–27, 29, 30, 32]. Например, Abbas и соавт. [19] указали число пациентов, у которых нестандартизированная общая оценка в группе исследуемого лечения улучшилась в значительно большей степени (P < 0,0001).

Сходным образом, Haupt и соавт. [25] сообщили о значительно более выраженном улучшении оценок нейропатии в группе исследуемого лечения (P = 0,02). С другой стороны, Kiew и соавт. [26] описали значительное улучшение общей оценки признаков (P = 0,01), но не общей оценки симптомов (P = 0,1), в группе исследуемого лечения оценки улучшились у 47 % пациентов, по сравнению с 20 % в контрольной группе.

В одном исследовании [30] подчеркиваются изменения оценки симптомов нейропатии и общей оценки симптомов в 3 группах при следующих дозах: бенфотиамин 600 мг в сутки, бенфотиамин 300 мг в сутки или плацебо. Через 6 недель лечения улучшение оценки симптомов нейропатии по сравнению с исходной было наибольшим в группе 600 мг в сутки и наименьшим в группе плацебо (P = 0,033); улучшение общей оценки симптомов было сходным, но не достигло значимости.

Кроме того, Farvid и соавт. [22] показали, что симптомы нейропатии, оценивавшиеся по анкете Мичиганского инструмента для проверки на нейропатию, значительно улучшились в группе исследуемого лечения, получавшей витамин B, по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо (P = 0,001). Это улучшение происходило параллельно значительному повышению концентрации фолиевой кислоты (P < 0,0001) и незначимому изменению уровня витамина B₁₂ (P = 0,8) после лечения. В обеих группах этого исследования применялись одинаковые дозы цинка, магния, витамина C и витамина E [22].

Сходным образом, Fonseca и соавт. [23] описали значительное улучшение общей оценки симптомов нейропатии-6 после применения витаминов B на 16 неделе (P = 0,013) и 24 неделе (P = 0,033) по сравнению с плацебо, и значительное повышение концентраций витамина B₁₂ (P < 0,0001), фолиевой кислоты (P < 0,0001) и пиридоксина (P < 0,0001) после лечения.

Боль и дизестезия. В четырех исследованиях указана частота снижения боли и дизестезии у пациентов [19, 21, 27, 29]. В исследовании Levin и соавт. это

Таблица 1. Характеристики клинических исследований

| Ссылка | Исследуемое лечение: средняя общая суточная доза | | Размер выборки: число участников исследования | | Возраст (лет) | | Длительность диабета (лет) | | ИМТ (кг/м ²) | | HbA1c (%) | |
|---------------------------------|---|---|---|----------|-----------------|--------------|----------------------------|------------|--------------------------|-------------|-----------------|-------------|
| | Исслед. лечение | Контроль | Исслед. лечение | Контроль | Исслед. лечение | Контроль | Исслед. лечение | Контроль | Исслед. лечение | Контроль | Исслед. лечение | Контроль |
| Levin, и соавт., 1981 [27] | 150 мг В ₆ | Плацебо | 9 | 9 | 55,5 ± 3,6 | 56,7 ± 3,2 | 9,9 ± 5,2 | 13,7 ± 4,9 | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| Devathasan и соавт., 1986 [20] | 1500 мкг В ₁₂ | Плацебо | 21 | 21 | 51 ± 10,5 | 55 ± 12 | 12 | 12 | Н/У | Н/У | 11,7 | 12,3 |
| Yaquib и соавт., 1992 [32] | 1500 мг В ₁₂ | Плацебо | 21 | 22 | 55,1 | 51,3 | 9 ± 3,75 | 9 ± 3,75 | Н/У | Н/У | 5,5–8 | 5,5–8 |
| Duque и Renales-Chen, 1994 [21] | 1500 мкг В ₁₂ | Плацебо | 20 | 20 | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| Shindo и соавт., 1994 [29] | 1500 мкг В ₁₂ | Плацебо | 13 | 13 | 54,0 ± 2,9 | 53,6 ± 4,1 | 9,3 ± 1,8 | 12,5 ± 1,7 | 21,7 ± 2,9 | 22,3 ± 2,65 | 8,84 ± 0,60 | 8,55 ± 0,61 |
| Abbas и соавт., 1997 [19] | 25 мг В ₁ + 50 мг В ₆ | Плацебо/1 мг В ₁ + 1 мг В ₆ | 100 | 100 | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| Winkler и соавт., 1999 [31] | 30 мг комплекса вит. В | N/A | 12 | Н/У | 40–70 | 40–70 | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | <8 | <8 |
| | 120 мг В ₁ , комплекс вит. В, | | 12 | | | | | | | | | |
| | 150 мг В ₁ , комплекс вит. В | | | | | | | | | | | |
| Kiew и соавт., 2002 [26] | 400 мг сулбутиамина | Плацебо | 15 | 15 | 55,2 ± 7,0 | 54,5 ± 7,4 | 10,0 ± 3,7 | 7,0 ± 4,2 | Н/У | Н/У | 8,3 ± 0,2 | 8,3 ± 0,2 |
| Haapt и соавт., 2005 [25] | 400 мг В ₁ | Плацебо | 20 | 20 | 52 ± 5,0 | 52,5 ± 9,8 | <2 | <2 | Н/У | Н/У | 9,85 ± 1,5 | 9,4 ± 1,2 |
| Stracke и соавт., 2008 [30] | 600 мг В ₁ , 300 мг В ₁ | Плацебо | 43 | 39 | 61 ± 6 | 61 ± 7 | 13,1 ± 10,1 | 11,3 ± 9,1 | 30,2 ± 2,7 | 29,2 ± 6,0 | 7,8 ± 1,0 | 7,6 ± 1,1 |
| | | | 42 | | 58 ± 5,75 | | 12,0 ± 12,7 | | 28,7 ± 5,0 | | 7,7 ± 0,8 | |
| Farvid и соавт., 2011 [22] | 20 мг цинка + 250 мг магния + 200 мг вит. С + 100 мг вит. Е | 20 мг цинка + 250 мг магния + 200 мг вит. С + 100 мг вит. Е + поли-витамины | 23 | 22 | 54,4 ± 8 | 50,5 ± 8,8 | 1 2,3 ± 7,6 | 9,4 ± 6,5 | 27,0 ± 2,9 | 27,8 ± 3,7 | 10,1 ± 1,7 | 9,4 ± 0,9 |
| Fraser и соавт., 2012 [24] | 300 мг В ₁ | Плацебо | 31 | 28 | 18–60 | 18–60 | 31 | 31 | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| Fonseca и соавт., 2013 [23] | 3 мг В ₉ + 2 мг В ₁₂ + 35 мг В ₆ | Плацебо | 106 | 108 | 62,29 ± 8,54 | 62,95 ± 9,17 | 11,4 ± 9,6 | 11,5 ± 8,6 | Н/У | Н/У | 7,1 ± 0,9 | 7,0 ± 0,8 |
| Mottaghi и соавт., 2019 [28] | 1 мг В ₉ | Плацебо | 40 | 40 | 54,9 ± 5,5 | 55,3 ± 6,0 | 12,4 ± 3,2 | 11,9 ± 3,4 | 26,0 ± 4,8 | 25,0 ± 5,1 | Н/У | Н/У |

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гемоглобин A1c; Н/У — неприменимо; Н/У — не указано.

Таблица 2. Клинические результаты

| Ссылка | Используемый инструмент оценки | Группы сравнения | Чувствительные нарушения ^a | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|--|---|----------------|----------|---------------------------------|--------------------------|
| | | | Общая оценка | Боль | Дисестезия | Спазмы | Вибрация | Потеря чувствительности к улолу | 2-точечная дискриминация |
| Levin и соавт., 1981 [27] | Неврологические симптомы | Исслед. | N/Y | 6/9 | 6/9 | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y |
| | | Контроль | N/Y | 4/9 | 4/9 | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y |
| Devasthan и соавт., 1986 [20] | Неврологические симптомы | Изменение с 0 до 3 мес. (исслед.) | N/Y | -0,7 (0,005) | -0,2 (N/3) | -1,95 (<0,002) | N/Y | -0,9 (0,001) | -1 (N/3) |
| | | Изменение с 0 до 3 мес. (контр.) | N/Y | -0,2 (N/3) | -0,25 (N/3) | -0,35 (N/3) | N/Y | -0,1 (N/3) | 0,1 (N/3) |
| Yaqub и соавт., 1992 [32] | Оценка периферич. невр. нарушений | Изменение с 0 до 4 мес. (исслед.) | N/Y | 34,4 ± 26,3 (0,003) | 26 ± 46,3 (0,05) | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y |
| | | Изменение с 0 до 4 мес. (контр.) | N/Y | 0,7 ± 26,6 (N/3) | -2,3 ± 48,5 (N/3) | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y |
| Duque и соавт., 1994 [21] | Неврологические симптомы | Исслед. | N/Y | 2/12 OP: 0,75, 95 % ДИ 0,16-3,47 | 6/21 OP: 0,63, 95 % ДИ 0,28-1,46 | N/Y | N/Y | 11/14 | N/Y |
| | | Контроль | N/Y | 4/18 | 9/20 | N/Y | N/Y | 8/9 | N/Y |
| Shindo и соавт., 1994 [29] | Неврологические симптомы | Исслед. | N/Y | 3/6 | 7/11 | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y |
| | | Контроль | N/Y | 1/5 | 2/9 | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y |
| Abbas и соавт., 1997 [19] | Неврологические симптомы | Группа низкой дозы | 70/79 | 8/9 | 20/33 | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y |
| | | Группа высокой дозы | 45/88 | 1/9 OP:0,13; 95 % ДИ, 0,02-0,08 | 4/39 OP:0,17; 95 % ДИ, (95 % ДИ, 0,06-0,45) | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y |
| Kiew и соавт., 2002 [26] | Оценка симптомов | Изменение с 0 до 6 нед. (исслед.) | 0 ± 0,2 (симптомы) (N/3) 0,8 ± 0,55 (признаки) (P=0,01) | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y |
| | | Изменение с 0 до 6 нед. (контр.) | 0,1 ± 0,25 (симптомы) (N/3) 0,2 ± 0,6 (признаки) (N/3) | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y |
| Haupt и соавт., 2005 [25] | Оценка невропатии | Изменение с 0 до 3 нед. (исслед.) | -0,8-0,2 (P= 0,02) | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y |
| | | Изменение с 0 до 3 нед. (контр.) | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y | N/Y |

Окончание табл. 2

| Ссылка | Используемый инструмент оценки | Группы сравнения | Чувствительные нарушения ^a | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------------------|--|--|------|------------|--------|----------|---------------------------------|--------------------------|-----|
| | | | Общая оценка | Боль | Дисестезия | Спазмы | Вибрация | Потеря чувствительности к улолу | 2-точечная дискриминация | |
| Stracke и соавт., 2008 [30] | NSS | Низкая доза | NSS: 7,6 ± 1 | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| | TSS | Высокая доза | 7,7 ± 1 | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| | ПВВ | Контроль | 7,6 ± 1 (P: 0,055) | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| Farvid и соавт., 2011 [22] | MNSI (симптомы) | Изменение от 0 до 4 мес. (группа MV ^b) | MNSI симптомы: -2,96 ± 0,52 (P: 0,002) MNSI обследование: 0,3 ± 0,18 (P: 0,833) | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| | MNSI (обследование) | Изменение от 0 до 4 мес. (группа MV ^b) | MNSI симптомы: 2,81 ± 0,42 (P: 0,001) MNSI обследование: 0,61 ± 0,31 (P: 0,133) | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| | MNSI (симптомы) | Изменение от 0 до 4 мес. (контроль) | MNSI симптомы: 0,59 ± 0,48 (P < 0,0001) MNSI обследование: 0,14 ± 0,22 (P < 0,0001) | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| Fonseca и соавт., 2013 [23] | NTSS-6 | Изменение с 0 до 24 нед. (исслед.) | NTSS: 0,96 ± 1,54 | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| | ПВВ | Изменение с 0 до 24 нед. (контр.) | 0,53 ± 1,69 (P: 0,033) | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |

^aИзменение оценки или процент пациентов с улучшением.

^bГруппа MV: цинк (20 мг), магний (250 мг), витамин С (200 мг) и витамин Е (100 мг); группа MVВ: минеральные и витаминные комплексы как в группе MV плюс витамины В₁ (10 мг), В₂ (10 мг), В₆ (10 мг), биотин (200 мг), В₁₂ (10 мг), и фолиевая кислота (1 мг).

Данные в скобках показывают значения P.

Сокращения: Исслед. — исследуемое лечение; MNSI — Мичиганский инструмент для проверки на нейропатию; Н/У — не указано; Н/3 — незначимо; NTSS — общая оценка симптомов нейропатии; NSS — оценка симптомов нейропатии; RR — относительное соотношение; TSS — общая оценка симптомов; ПВВ — порог восприятия вибрации.

наблюдалось параллельно со значительным повышением концентрации пиридоксина после лечения ($P < 0,01$) [27]. Обобщенные отношения шансов составили 3,1 (95 % доверительный интервал (ДИ), 1,197–8,089; $I^2 = 54,3\%$; $P = 0,03$) и 3,04 (95 % ДИ, 1,556–5,937; $I^2 = 78\%$; $P = 0,001$) для боли и дизестезии, соответственно. Оба значения отношения шансов были в пользу группы исследуемого лечения. Devathan и соавт. [20] сообщили о значительном снижении боли в группе исследуемого лечения в их исследовании ($P = 0,005$).

Вибрация. В отличие от обсуждавшихся до сих пор результатов, многие исследования не доказали эффективность витаминов В для повышения чувствительности к вибрации. Duque и Renales-Chen [21] не обнаружили значимых различий между обеими

группами в числе пациентов с улучшением чувствительности к вибрации.

Сходным образом, порог вибрации при оценке с помощью камертона в исследовании Stracke и соавт. значительно не различался между тремя группами исследования. Кроме того, исследования Fonseca и соавт. и Haupt и соавт. также не показали значимого влияния на порог восприятия вибрации.

Другие клинические результаты. Только Devathan и соавт. [20] сообщили об оценках следующих параметров, свидетельствующих в пользу исследуемого лечения: спазмы ($P = 0,002$), импотенция ($P = 0,03$), тест с уколком булавкой ($P = 0,001$) и 2-точечный дискриминационный тест ($P = 0,01$). Значимого снижения онемения не выявлено.

Таблица 3. Электромиографические показатели по чувствительным нервам

| Источник | Группы | Изменение | Чувствительные ^а | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|--|---|--|--|---|--|
| | | | Перонеальный нерв | | Икроножный нерв | | |
| | | | Пиковая латентность (мсек) | Амплитуда (мВ) | Пиковая латентность (мсек) | Амплитуда (мВ) | Скорость |
| Devasthan и соавт., 1986 [20] | Исслед. | От 0 до 3 мес. | Н/У | Н/У | 0,1 | Н/У | 0 ($P: 0,06$) |
| | Контр. | От 0 до 3 мес. | Н/У | Н/У | 0,5 | Н/У | 0 |
| Yakoub и соавт., 1992 [32] | Исслед. | От 0 до 4 мес. | Н/У | Н/У | $1,6 \pm 3,70$ ($P: 0,09$) | Н/У | Н/У |
| | Контр. | От 0 до 4 мес. | Н/У | Н/У | $0,1 \pm 4,60$ ($P: Н/П$) | Н/У | Н/У |
| Farvid и соавт., 2011 [22] | Исслед. (MV ^б) | От 0 до 4 мес. (П) От 0 до 4 мес. (Л) | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | $0,49 \pm 7,82$ $0,83 \pm 6,31$ |
| | Контр. | От 0 до 4 мес. (П) От 0 до 4 мес. (Л) | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | $5,83 \pm 9,76$ $1,43 \pm 5,50$ ($P: Н/3$) |
| Farvid и соавт., 2011 [22] | Исслед. (MVB ^б) | От 0 до 4 мес. (П) От 0 до 4 мес. (Л) | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | $0,64 \pm 8,71$ $2,57 \pm 11,55$ |
| | Контр. | От 0 до 4 мес. (П) От 0 до 4 мес. (Л) | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | $5,83 \pm 9,76$ $1,43 \pm 5,50$ ($P: Н/3$) |
| Fraser и соавт., 2012 [24] | Исслед. | От 0 до 24 мес. | Н/У | Н/У | Н/У | 060,83 ($P: Н/3$) | $1,1 \pm 1,58$ ($P: Н/3$) |
| | Контр. | От 0 до 24 мес. | Н/У | Н/У | Н/У | $0 \pm 0,88$ ($P: Н/3$) | $3,3 \pm 2,68$ ($P: 0,003$) ($P: Н/3$) |
| Mottaghi и соавт., 2019 [28] | Исслед. | От 0 до 16 нед. | 0,361,85 ($P: 0,019$) | $0,4 \pm 1,70$ ($P < 0,001$) | $0,2 \pm 1,75$ ($P < 0,001$) | $0,4 \pm 0,90$ ($P < 0,001$) | Н/У |
| | Контр. | От 0 до 16 нед. | $0,1611,55$ ($P: 0,489$) ($P: 0,086$) | $0,2 \pm 0,95$ ($P: 0,106$) ($P: 0,051$) | $0,2 \pm 1,45$ ($P: 0,118$) ($P: 0,143$) | $0,2 \pm 0,90$ ($P: 0,112$) ($P < 0,001$) | Н/У |

^а Изменение оценки.

^б Группа MV: цинк (20 мг), магний (250 мг), витамин С (200 мг) и витамин Е (100 мг); группа MVB: минеральные и витаминные комплексы как в группе MV плюс витамины В₁ (10 мг), В₂ (10 мг), В₆ (10 мг), биотин (200 мг), В₁₂ (10 мг), и фолиевая кислота (1 мг).

Данные в скобках показывают значения P.

Сокращения: Л — левая сторона; Н/У — не указано; Н/3 — незначимо; П — правая сторона.

Таблица 4. Электромиографические показатели по двигательным нервам=Табл. 6 из оригинала

| Источник | Группы | Изменение | Двигательные [3] | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|--|--|------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| | | | Перонеальный нерв | | | Большеберцовый нерв | | |
| | | | Латентность (мсек) | Амплитуда (мВ) | Скорость (м/с) | Латентность (мсек) | Амплитуда | Скорость |
| Levin и соавт., 1981 [27] | Исслед. | От 0 до 4 мес. | Н/У | Н/У | 0,3 ± 1,80 (P: Н/З) | Н/У | Н/У | Н/У |
| | Контр. | От 0 до 4 мес. | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| Devasthan и соавт., 1986 [20] | Исслед. | От 0 до 3 мес. | Н/У | Н/У | Н/У | -0,1 (P: Н/З) | | 0,2 (P: Н/З) |
| | Контр. | От 0 до 3 мес. | Н/У | Н/У | Н/У | -1,1 (P: Н/З) | | 3 (P: Н/З) |
| Yaqubetal, 1992 [32] | Исслед. | От 0 до 4 мес. | -0,1 ± 3,80 (P: Н/П) | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| | Контр. | От 0 до 4 мес. | -0,24 ± 3,90 (P: Н/П) | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У | Н/У |
| Kiew и соавт., 2002 [26] | Исслед. | От 0 до 6 нед. | Н/У | 0,1 ± 0,00 | 2,8 ± 0,70 | Н/У | Н/У | Н/У |
| | Контр. | От 0 до 6 нед. | Н/У | 0 ± 0,00 (P < 0,001) | 0,6 ± 1,20 (P: 0,001) | Н/У | Н/У | Н/У |
| Farvid и соавт., 2011 [22] | Исслед. (MV ^б) | От 0 до 4 мес. (П) | Н/У | 0,13 ± 1,32 | 1,44 ± 11,21 | Н/У | 0,43 ± 2,47 | 1,56 ± 6,40 |
| | Контр. | От 0 до 4 мес. (П) | Н/У | 0 ± 2,07 | -0,64 ± 13,91 | Н/У | 0,15 ± 1,02 | 0,48 ± 6,79 |
| | Исслед. | От 0 до 4 мес. (П) | Н/У | 0,12 ± 1,20 | -1,66 ± 14,41 | Н/У | -0,01 ± 2,81 | -1,5 ± 7,66 |
| | Контр. | От 0 до 4 мес. (П) | Н/У | 0,26 ± 0,98 (P: Н/З) | 0,05 ± 15,26 (P: Н/З) | Н/У | 0,76 ± 2,63 (P: Н/З) | -3,77 ± 7,46 (P: Н/З) |
| Farvid и соавт., 2011 [22] | Исслед. (MVВ ^в) | От 0 до 4 мес. (П) | Н/У | -0,57 ± 1,38 | -0,3 ± 9,41 | Н/У | -0,45 ± 3,03 | 0,19 ± 8,16 |
| | Контр. | От 0 до 4 мес. (П) | Н/У | -0,09 ± 1,19 | 0,1 ± 10,42 | Н/У | 0,04 ± 2,46 | -1,65 ± 8,16 |
| | Исслед. | От 0 до 4 мес. (П) | Н/У | 0,12 ± 1,20 | -1,66 ± 14,41 | Н/У | -0,01 ± 2,81 | -1,5 ± 7,66 |
| | Контр. | От 0 до 4 мес. (П) | Н/У | 0,26 ± 0,98 (P: Н/З) | 0,05 ± 15,26 (P: Н/З) | Н/У | 0,76 ± 2,63 (P: Н/З) | -3,77 ± 7,46 (P: Н/З) |
| Fraser и соавт., 2012 [24] | Исслед. | От 0 до 24 мес. | Н/У | -0,5 ± 0,60 | -1,2 ± 1,48 | Н/У | 0,1 ± 0,40 (P: Н/З) | -1,2 ± 1,28 (P: Н/З) |
| | Контр. | От 0 до 24 мес. | Н/У | (P: 0,002) -0,2 ± 0,55 (P: Н/З) (P: Н/З) | (P: Н/З) -0,1 ± 1,08 (P: Н/З) (P: Н/З) | Н/У | -0,2 ± 0,93 (P: Н/З) (P: Н/З) | 0,4 ± 1,18 (P: Н/З) (P: Н/З) |
| Mothaghi и соавт., 2019 [28] | Исслед. | От 0 до 16 нед. | -0,3 ± 1,10 (P: 0,002) | 0,4 ± 0,75 (P < 0,001) | 0,9 ± 7,35 (P < 0,001) | -0,4 ± 2,95 (P: 0,002) | 0,2 ± 0,20 (P < 0,001) | 1,4 ± 13,3 (P < 0,001) |
| | Контр. | От 0 до 16 нед. Исходный момент | 0,2 ± 1,65 (P: 0,211) | -0,1 ± 0,65 (P: 0,123) | 0,1 ± 7,35 (P: 0,301) | 0,1 ± 3,15 (P: 0,121) | -0,1 ± 0,20 (P: 0,137) | -0,4 ± 12,1 (P: 0,187) (P < 0,001) |
| | | | (P: 0,019) | (P: 0,001) | (P: 0,002) | (P: 0,011) | (P: 0,001) | |

^а Изменение оценки.

^б Группа MV: цинк (20 мг), магний (250 мг), витамин С (200 мг) и витамин Е (100 мг); группа MVВ: (10 мг), В₂ (10 мг), В₆ (10 мг), биотин (200 мг), В₁₂ (10 мг) и фолиевая кислота (1 мг).

Данные в скобках показывают значения Р.

Сокращения: П — левая сторона; Н/У — не указано; Н/З — незначимо; П — правая сторона.

Результаты ЭМГ по чувствительным нервам

Малоберцовый нерв. Всего в 1 исследовании описаны изменения пиковой латентности и амплитуды малоберцового нерва (табл. 3) [20, 22, 24, 28, 32]. Авторы сообщили о значительных изменениях этих 2 параметров через 16 недель применения фолиевой кислоты по сравнению с плацебо ($P = 0,019$ и $P = 0,001$, соответственно).

Икроножный нерв. Что касается изменений пиковой латентности, в группе исследуемого лечения в 1 исследовании описано изменение $1,6 \pm 3,70$ за период от 0 до 4 месяцев ($P = 0,09$), по сравнению с изменением $0,1 \pm 4,60$ (значение P недоступно) в контрольной группе. И Mottaghi и соавт. описали изменение $-0,2 \pm 1,75$ ($P < 0,001$) в группе исследуемого лечения, по сравнению с $0,2 \pm 1,45$ ($P = 0,118$) в контрольной группе за 16 недель ($P = 0,143$).

Fraser и соавт. не обнаружили изменений в обеих группах, тогда как Mottaghi и соавт. сообщили о значительных изменениях амплитуды, свидетельствующих в пользу исследуемого лечения ($P = 0,001$). Взвешенное различие по данным двух исследований составило $0,37$ (95 % ДИ, $0,034-0,709$; I , неприменимо; $P = 0,031$) в пользу исследуемого лечения.

В двух исследованиях, 1 из которых включало 3 группы, сообщаются средние \pm СО значения скорости. Величина взвешенного различия составила $0,571$ (95 % ДИ, $0,310-0,831$; $I = 24,6$ %; $P < 0,0001$) в пользу исследуемого лечения.

Результаты ЭМГ по двигательным нервам

Малоберцовый нерв. Результат измерения латентности сообщается в 2 исследованиях. Взвешенное различие составило $-0,21$ (95 % ДИ, $-0,571, 0,139$; I , неприменимо; $P = 0,2$). На основании 4 исследований, из которых в 1 было 5 групп, взвешенное различие показателя амплитуды было в точности равно нулю. Что касается показателя скорости, взвешенное различие составило $0,18$ (95 % ДИ, $-0,324, 0,696$; $I^2 = 24,6$ %; $P = 0,4$) (табл. 4) [20, 22, 24, 26–28, 32].

Большеберцовый нерв. В двух исследованиях сообщается результат измерения латентности; в одном значения СО не указаны. Devasthan и соавт. [20] показали изменение $-0,1$ (P незначимо) в течение 3 месяцев в группе исследуемого лечения, в сравнении с $-1,1$ (P незначимо) в контрольной группе. Mottaghi и соавт. [28] описали изменение $-0,4 \pm 2,95$ ($P = 0,002$) в группе исследуемого лечения, в сравнении с $0,1 \pm 3,15$ ($P = 0,1$) в контрольной группе ($P = 0,01$). Это согласовалось со значимым повышением концентрации фолиевой кислоты ($P < 0,01$) но не витамина B_{12} . На основании данных 3 исследований, взвешенное различие амплитуды составило $0,30$ (95 % ДИ, $0,081-0,535$; $I^2 = 84,6$ %; $P = 0,007$) в пользу исследуемого лечения.

В четырех исследованиях не сообщается результат измерения скорости [20, 22, 24, 28]. Значения СО не сообщаются в 1 исследовании [20]; эти авторы описали изменение $0,2$ (P не указано) в группе исследуемого лечения по сравнению с $3,0$ в контрольной группе (P не указано) в течение 3 месяцев. Взвешенное различие по данным 3 исследований [22, 24, 28] (1 из которых имело 3 группы) составило $0,04$ (95 % ДИ, $-0,178, 0,270$; $I^2 = 81,6$ %; $P = 0,7$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

Оценка эффективности витаминов В основывалась на четырех параметрах: соматосенсорные симптомы, восприятие вибрации, вегетативные симптомы и электрофизиологические результаты. Исходные концентрации витаминов В в исследованиях, где они были указаны, у пациентов с ДПН были ниже нормы. Основные результаты этого метаанализа показали четкое улучшение соматосенсорных симптомов, главным образом, боли и дизестезии, несмотря на использование нестандартизированных оценок между исследованиями. Уменьшение спазмов, импотенции, повышение чувствительности к булавочным уколам и 2-точечному дискриминационному тесту оценивалось только в одном исследовании. Значимых изменений чувствительности к вибрации не обнаружено. Yaqub и соавт. [32] изучали и описали значительное улучшение вегетативной функции, с изменением $8,6$ в группе исследуемого лечения, по сравнению с $1,4$ в контрольной группе.

Электрофизиологические результаты для чувствительных нервов оценивались лишь в нескольких исследованиях. После применения витаминов В отмечено значимое улучшение показателей амплитуды и пиковой латентности как малоберцового, так и икроножного нерва. Такое улучшение не всегда обнаруживалось в исследованиях, не включенных в количественный анализ, таких как исследование Yaqub и соавт. с малым размером выборки [32]. Кроме того, Fraser и соавт. [24] не нашли каких-либо значимых различий между группами бенфотиамина и плацебо по большинству параметров; однако отмечено значительное улучшение скорости на уровне икроножных нервов.

Что касается электрофизиологических результатов для двигательных нервов, применение витаминов В не привело к статистически значимому различию амплитуды и латентности на уровне малоберцового нерва; однако отмечено значительное улучшение для большеберцового нерва. О статистически значимых различиях в скорости на уровне малоберцового и большеберцового нервов не сообщается.

Во многих РКИ, включенных в этот обзор, оценивалось содержание витаминов до лечения и его изменение после лечения. Все исследования показали статистически значимое увеличение концентраций витаминов В₃, В₆, В₉ и В₁₂ после лечения. Кроме того, Abbas и соавт. [19] сообщили, что средние концентрации тиамин в крови до лечения были пропорциональны тяжести симптомов: 64,2, 57,7, и 52,2 мкг/л у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми симптомами, соответственно.

Высокие дозы витамина В₁ (320 мг) привели к более выраженному значимому облегчению боли, повышению порога чувствительности к вибрации и восприятия для малоберцового нерва, чем более низкие дозы (150 в сравнении с 120 мг) [31], и описано улучшение оценок нейропатии при более высокой дозе (600 в сравнении с 300 мг) [30]. Сходным образом, 400 мг витамина В₁ значительно улучшали как амплитуду, так и скорость проведения по перонеальному нерву [26]. Однако такая же доза витамина В₁ (400 мг), которую использовали

Fraser и соавт. [24], не привела к статистически значимому улучшению на уровне икроножного, большеберцового и малоберцового нервов. Кроме того, В₁, по-видимому, не улучшал чувствительность к вибрации [25, 30]. Как низкая (50 мг), так и высокая (150 мг) дозы витамина В₆ статистически значимо облегчали боль и дизестезию [19, 27], но не влияли на скорость проведения по перонеальному нерву [27].

Суточные дозы витамина В₁₂ 1500 мкг статистически значимо облегчали боль [20, 21], но не влияли на чувствительность к вибрации [21, 29] или пиковую латентность икроножного нерва [32]. Даже в комбинации низкие дозы витамина В не показали значительного улучшения показателей большеберцового и малоберцового нервов [22] или восприятия вибрации [23]. Напротив, доза В₉ 1 мг приводила к улучшениям на уровне икроножного, малоберцового и большеберцового нервов [28]. Основные клинические результаты, на которые влияет добавка витаминов В, кратко представлены на рис. 1.

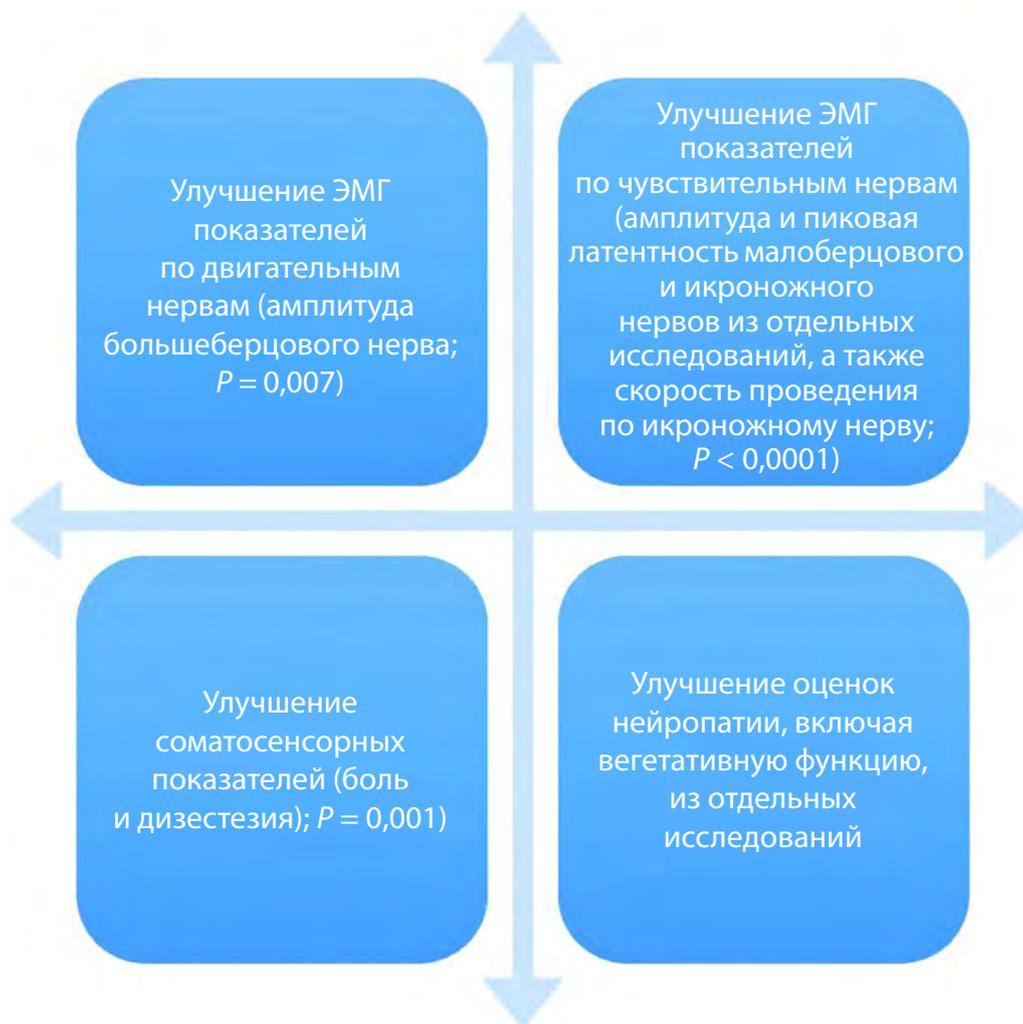


Рис. 1. Основные клинические результаты, на которые влияет добавка витаминов В при периферической диабетической нейропатии.

Интерпретация результатов

Периферическая нейропатия — распространенное осложнение, затрагивающее примерно 50 % пациентов с диабетом 2 типа [33]. Периферическая нейропатия предрасполагает к серьезным осложнениям, таким как образование трофических язв на стопах, депрессивные симптомы и снижение качества жизни [34]. Недостаточность витаминов В при диабете описана ранее. Интересно, что степень недостаточности может быть пропорциональна тяжести симптомов [19]. При диабете первого и второго типа обнаружено снижение концентраций тиамин и повышение почечного клиренса. У пациентов с диабетом также ниже концентрация пиридоксаль-5» — фосфата (активная форма витамина В₆) [35]. Диабет — это состояние окислительного стресса, ведущее к активации провоспалительных цитокинов [36]; недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты связаны с окислительным стрессом, приводящим к гипергомоцистемии, способной привести к осложнениям, включая нейропатию. Таким образом, добавки витаминов В-комплекса позволяют не только лечить нейропатию, но и восстановить, лежащий в ее основе, дефицит витаминов В [37].

Лечение ДПН остается в центре интересов многих исследователей на протяжении многих лет и включает как фармакологические (например, антидепрессанты, противосудорожные, обезболивающие и местные препараты), так и нефармакологические подходы (например, стимуляция спинного мозга, адьювантная многократная транскраниальная магнитная стимуляция двигательной коры, адьювантная терапия статическим магнитным полем) [17]. Облегчение боли имеет первоочередное значение для улучшения качества жизни [1]. Geller и соавт. [8] рассмотрели важную роль витаминов В в восстановлении и поддержании нервной системы и рекомендуют сбалансированное питание и добавки витаминов. Применение витаминов В приводило к значительному повышению их концентрации в сыворотке крови пациентов, а более высокие дозы добавок витаминов В, по-видимому, являются более эффективными для облегчения симптомов ДПН.

Опубликовано несколько обзоров по витаминам В и их эффективности для лечения ДПН. Sun и соавт. [14] описали значительное уменьшение боли и парестезии, улучшение восприятия вибрации и вегетативных реакций при применении витаминов В в сравнении с плацебо. Всего одно исследование

Комментарий главного редактора

На протяжении многих десятилетий мировое медицинское научное сообщество продолжает поиски эффективных средств борьбы с наиболее распространенным осложнением сахарного диабета — диабетической периферической нейропатией (ДПН). Наиболее обнадеживающие результаты демонстрируют исследования, в которых оценивалась клиническая эффективность высокодозных комплексов витаминов группы В у пациентов с ДПН. В российской клинической практике применяется препарат Нейробион®, в состав которого входит комплекс витаминов группы В в высоких терапевтических дозах. Нейробион® выпускается в двух лекарственных формах — таблетки, покрытые оболочкой, для применения per os, и ампулы с раствором для внутримышечного введения. Таблетированная форма содержит 100 мг тиамин дисульфида (В₁), 200 мг пиридоксина (В₆) и 0,2 мг цианокобаламина (В₁₂), раствор для инъекций — 100 мг В₁, 100 мг В₆ и 1 мг В₁₂. Витамины группы В часто называют «нейротропными», так как они жизненно необходимы для корректного функционирования центральной и периферической нервной системы. Тиамин влияет на возбудимость нейронов и метаболизм, обладает свойствами антиоксиданта. Пиридоксин участвует в синтезе нейромедиаторов и миелина, а также в контроле глутаматной возбудимости и метаболизме нейронов. Цианокобаламин играет роль в синтезе ДНК миелин-образующих олигодендроцитов, внося вклад в регенерацию нервных волокон после повреждения [1]. В ряде исследований приведены доказательства синергического действия витаминов В₁, В₆ и В₁₂, обеспечивающего высокую терапевтическую эффективность при нейропатиях различного генеза, в частности, диабетической нейропатии, и обладающего анальгетическим действием при ноцицептивной и нейропатической боли [2]. Данные многочисленных исследований позволяют рекомендовать высокодозные комплексы витаминов группы В для более широкого клинического применения у пациентов с диабетической периферической нейропатией.



Литература

1. Adamo AM. Nutritional factors and aging in demyelinating diseases. *Genes Nutr.* 2014;9(1):360.
2. Wang Z-B, Gan Q, Rupert RL et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain.* 2005;114(1-2):266-277.
3. Farah S, Farah K. A systematic review on the efficacy of vitamin B supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Nutrition Reviews*, Volume 80, Issue 5, May 2022, Pages 1340–1355.

показало улучшение неврологических двигательных показателей, и 2 исследования показали повышение скорости проведения по нервам. Ang и соавт. [7] показали, что более высокие дозы тиамина и пиридоксина значительно уменьшают боль и парестезию, но всего 1 исследование показало кратковременное значимое улучшение чувствительности к вибрации. Julian и соавт. [9] нашли подтверждающие доказательства в пользу применения В₁₂ для лечения постгерпетической невралгии, алкогольной нейропатии и диабетической нейропатии на основании оценки боли, связанных с болью результатов и нейропатии в 7 исследованиях. В противоположность этому, настоящий обзор основан на 14 включенных исследованиях. Хотя во всех включенных РКИ использовались разные нестандартизированные способы оценки нейропатии, что делает их неоднородными и затрудняет сравнение, этот метаанализ показал улучшение соматосенсорных, электрофизиологических сенсорных и, в меньшей степени, двигательных показателей после применения витаминов В.

Комплекс витаминов В может быть многообещающим средством облегчения симптомов, что важно при лечении пациентов с тяжелыми симптомами ДПН. Кроме того, у диабетиков, принимающих метформин, повышен риск недостаточности витамина В₁₂ [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периферическая нейропатия — распространенное осложнение диабета. Значимость этого исследования заключается в обновлении данных о роли витаминов В в лечении ДПН. Учитывая благоприятное действие витаминов В при нейропатии, вероятно, эти витамины способны предотвратить или ослабить симптомы ДПН.

Литература

- Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19:86.
- Čeákici N, Fakkal TM, van Neck JW, et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 2016;33:1466–1476.
- Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? *J Diabetes Investig.* 2011;2:18–32.
- Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, et al. Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. *World J Diabetes.* 2015;6:432–444.
- Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, et al.; the DCCT/EDIC Research Group. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes.* 2020;69:1000–1010.
- Rosboth S, Lechleitner M, Oberaigner W. Risk factors for diabetic foot complications in type 2 diabetes—a systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020 17;4: E00175.
- Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3):CD004573.
- Geller M, Oliveira L, Nigri R, et al. B vitamins for neuropathy and neuropathic pain. *Vitam Miner.* 2017;06:161.
- Julian T, Syeed R, Glasgow N, et al. B12 as a treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic review. *Nutrients.* 2020;12:2221.
- Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: Is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12:17.
- Nix WA, Zirwes R, Bangert V, et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107:157–165.
- van de Lagemaat EE, de Groot L, van den Heuvel EGHM. Vitamin B12 in relation to oxidative stress: a systematic review. *Nutrients.* 2019;11:482.
- Ilkhani F, Hosseiniand B, Saedisomeolia A. Niacin and oxidative stress: a mini-review. *J Nutri Med Diet Care.* 2016;2:014.
- Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: Systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14:48–54.
- Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J.* 2016;57:55–59.
- Cohen K, Shinkazh N, Frank J, et al. Pharmacological treatment of diabetic peripheral neuropathy. *P T.* 2015;40:372–388.
- Liampas A, Rekasina M, Vadalouca A, et al. Non-pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Adv Ther.* 2020;37:4096–4106.
- Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal tool for randomized controlled trials. Available at: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_RCTs_Appraisal_tool2017_0.pdf. Accessed 2 Dec, 2020.
- Abbas ZG, Swai AB. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East Afr Med J.* 1997;74:803–808.
- Devathasan G, Teo WL, Mylvaganam A, et al. Methylcobalamin (CH3-B12; methylcobal) in chronic diabetic neuropathy: a double-blind clinical and electrophysiological study. *Clin Trials.* 1986;23:130–140.
- Duque RRG, Renales-Chen L. A double-blind clinical trial on the efficacy of parenteral mecobalamin (B12) in sensorimotor and autonomic neuropathy among Filipino diabetics. 1994. Section of Neurology, Department of Medicine, University of the Philippines-Philippine General Hospital; Manila, Philippines.
- Farvid MS, Homayouni F, Amiri Z, et al. Improving neuropathy scores in type 2 diabetic patients using micronutrients supplementation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93:86–94.
- Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, et al. Metaxin in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med.* 2013;126:141–149.
- Fraser DA, Diep LM, Hovden IA, et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2012;35:1095–1097.
- Haupt E, Ledermann H, KoEpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy — a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005 Feb;43:71–77.
- Kiew KKW, Mohamad, WB Ridzuan, A, et al. Effects of sulbutiamine on diabetic polyneuropathy: an open randomised controlled study in type 2 diabetics. *Malays J Med Sci.* 2002;9:21–27.
- Levin ER, Hanscom TA, Fisher M, et al. The influence of pyridoxine in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 1981;4:606–609.28. Mottaghi T, Khorvash F, Maracy M, et al. Effect of folic acid supplementation on nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy patients. *Neurol Res.* 2019;41:364–368.
- Shindo H, Tawata M, Inoue M, et al. The effect of prostaglandin E1 aCD on vibratory threshold determined with the SMV-5 vibrometer in patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994;24:173–180.
- Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116:600–605.
- Winkler G, P, al B, Nagyegany E, et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung.* 1999;49:220–224.
- Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94:105–111.
- Boulton A. Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Diabetes.* 2005;23:9–15.
- Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez J, et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms. *Diabetes Care.* 2005;28:2378–2383.
- Mascolo E, Vern J F. Vitamin B6 and diabetes: relationship and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020;21:3669.
- Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019;11:45–63.
- Valdes-Ramos R, Guadarrama-Lopez AL, Martinez-Carrillo BE, et al. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15:54–63.
- Okdahl T, Brock C. Molecular aspects in the potential of vitamins and supplements for treating diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep.* 2021;21:31.
- Yammine K, Abi Khama J, Kaypekian T, et al. Is diabetic neuropathy associated with vitamin D status? A meta-analysis. *Br J Nutr.* 2021;24:1–10.
- Yammine K, Wehbe R, Assi C. A systematic review on the efficacy of vitamin D supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Clin Nutr.* 2020;39:2970–2974.
- Kim J, Ahn CW, Fang S, et al. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2019;98: E17918.

Взаимодействие лекарственных средств для терапии болевого синдрома

В. В. Архипов, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Больные с болевым синдромом, помимо собственно обезболивающих, чаще всего испытывают необходимость в приеме препаратов для терапии основного заболевания и коморбидных состояний. Нередко терапия боли должна также включать в себя препараты для устранения депрессии или тревоги [1]. Назначение сразу нескольких средств связано с риском неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Принято считать, что неблагоприятные взаимодействия препаратов — самая частая (59 %) причина нежелательных побочных реакций, возникающих в ходе лечения [2]. С другой стороны, грамотные сочетания препаратов позволяют врачу эффективнее решать свои задачи и избегать назначения препаратов в высоких и, следовательно, опасных дозах. Настоящий обзор посвящен проблеме межлекарственных взаимодействий в терапии боли.

ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Классификация лекарственных взаимодействий традиционно включает несколько основных типов взаимодействий между лекарствами [3, 4]:

1. Фармацевтическое взаимодействие: изменение одного препарата под воздействием другого. Например, L-тироксин образует хелатные комплексы с препаратами железа или кальция в просвете кишечника, ряд препаратов могут инактивировать друг друга, находясь в одном шприце или инфузионной системе.

2. Фармакологическое взаимодействие происходит после поступления препаратов в системный кровоток. При этом, существует два возможных сценария. Во-первых, один из препаратов может повлиять на системную концентрацию другого препарата

(например, изменяя интенсивность метаболизма или экскреции). Взаимодействие такого рода называется **фармакокинетическим взаимодействием**. При **фармакодинамическом взаимодействии** концентрации препаратов не изменяются, но их фармакологические эффекты суммируются или вступают в антагонизм друг с другом. Например, назначение двух препаратов, каждый из которых усиливает серотонэргическую передачу (ингибиторы обратного захвата серотонина вместе с опиоидным анальгетиком (трамадол), триптаны, ингибиторы моноаминоксидазы), может повышать риск развития тяжелого и потенциально опасного осложнения — **серотонинового синдрома** [5]. С другой стороны, комбинации обезболивающих препаратов с различными механизмами действия вызывают синергический эффект и позволяют добиться ответа на терапию в сложных случаях, когда монотерапия неэффективна (например, комбинация целекоксиба (Целебрекс®) с габапентином (Нейронтин®) у пациентов со смешанной болью и т. п.).

3. Наконец, выделяют еще один сравнительно редкий вид взаимодействия — т. н. **поведенческое взаимодействие**. Известно, что хроническая депрессия и (или) когнитивные расстройства не только неблагоприятно влияют на хроническую боль, но и снижают приверженность больных к приему препаратов [1]. Если депрессивные больные с когнитивными расстройствами получают эффективную терапию, это не только помогает уменьшить выраженность симптомов, но и способствует повышению приверженности больного приему препаратов для лечения основного заболевания. В этом плане назначение ницерголина (Сермион®) [6, 8] и сертралина (Золофт®) [7] при наличии у пациента с болью соответствующих показаний и нозологий, может



Рис. 1. Комбинации эффектов лекарственных средств: аддитивное взаимодействие, синергизм и антагонизм.

Для иллюстрации различных вариантов взаимодействия препаратов используются графики, изображающие изоболы — линии одинакового фармакологического эффекта в системе координат, отображающей дозы двух препаратов.

На графике А изображена изобола для аддитивного взаимодействия. В этом случае два препарата вносят эквивалентный вклад в общий эффект. Если доза препарата А увеличивается, а доза препарата В соответственно уменьшается, общий эффект остается неизменным.

На графике В показан антагонизм двух препаратов: в этом случае для достижения эффекта препараты должны быть представлены в больших дозах, чем при аддитивном взаимодействии. В результате изобола смещается вправо и вверх — в область больших доз.

Противоположная картина представлена на графике С. Здесь изобола смещается влево и вниз, то есть в область меньших доз, поскольку между препаратами существует синергизм, позволяющий достигать эффекта при назначении меньших доз [van Hasselt JGC, Iyengar R. Systems Pharmacology: Defining the Interactions of Drug Combinations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019;59:21–40].

положительно влиять на результаты терапии боли за счет более адекватной оценки выраженности боли и повышения приверженности лечению.

По своему виду взаимодействие двух препаратов может иметь характер аддитивного взаимодействия, антагонизма или синергизма (рис. 1). Синергизм позволяет использовать препараты в меньших дозах и при этом получать более выраженное терапевтическое действие. Например, совместное назначения целекоксиба (Целебрекс®) со стимулятором биосинтеза протеогликанов — глюкозамина сульфата (Дона®) позволяет достичь более выраженного противовоспалительного эффекта, чем применение этих средств по отдельности. В частности, синергизм между этими препаратами способствует более выраженному снижению уровня маркеров воспаления, оксидативного стресса и апоптоза хондроцитов [49].

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Центральная роль в биотрансформации анальгетиков принадлежит системе цитохрома P450. Ферменты этой системы располагаются преимущественно в печени и призваны превращать любые чужеродные для организма химические соединения в более простые и физиологически инертные

метаболиты, которые могут удаляться из организма с мочой или калом. Таким образом, смысл биотрансформации лекарственных средств заключается в их ферментативной деградации под воздействием нескольких десятков изоферментов, обладающих сродством к определенным химическим структурам. Эти изоферменты обозначаются буквенно-цифровыми кодами. Наиболее универсальными являются изоферменты CYP3A4 и CYP2D6, которые отвечают на разрушение 28 % и 10 % всех лекарств, соответственно [11].

Большинство нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) разрушаются при участии CYP2C9, в то время как опиоидные анальгетики метаболизируются CYP2D6 (табл. 1). Воздействие ферментов не обязательно приводит к потере фармакологической активности препаратов. У ряда лекарственных средств имеются фармакологически активные производные, а некоторые препараты (т. н. пролекарства) становятся активными только после метаболизма в печени. Например, ибупрофен не обладает анальгетической активностью, пока не окисляется в печени до своего активного метаболита — гидроксиибупрофена, а морфин в организме превращается сразу в два метаболита: активный морфин-6-глюкоронид и неактивный морфин-3-глюкоронид [12].

При приеме внутрь весь препарат из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по портальной вене поступает в печень, где подвергается воздействию изоферментов P450. При одновременном назначении два препарата могут конкурировать за связывания с одним и тем же изоферментом. Кроме того, ряд соединений способны ингибировать или индуцировать активность ферментов печеночного метаболизма (табл. 1). На практике это создает предпосылки для тысяч возможных фармакокинетических взаимодействий между препаратами.

CYP2C9

Многие препараты из числа НПВП метаболизируются при участии CYP2C9. С другой стороны, распространенный противогрибковый препарат флуконазол является сильным ингибитором CYP2C9 (другие ингибиторы CYP2C9 перечислены в табл. 1) и благодаря этому, способен значительно увеличивать плазменные концентрации диклофенака, ибупрофена и других НПВП. Ситуация станет особенно тревожной в том случае, если больной принимает пероральные антикоагулянты, например, варфарин.

Дело в том, что варфарин также метаболизируется через CYP2C9, а одновременно повышение концентраций НПВП и варфарина существенно увеличивает риск кровотечения [3].

CYP2D6

Кодеин не обладает анальгетической активностью, но метаболизируется через CYP2D6 до морфина, что определяет его клинический эффект. Ряд препаратов, например, антидепрессанты флуоксетин и пароксетин, являются сильными ингибиторами CYP2D6 и при одновременном назначении с кодеином полностью блокируют действие последнего. Другим анальгетиком, который метаболизируется через CYP2D6, является трамадол. Из 11-ти метаболитов трамадола только один (моно-О-дезметилтрамадол) обладает анальгетической активностью. Сам трамадол отличается низким сродством к опиатным рецепторам и оказывает анальгетическое действие, угнетая нейрональный захват норадреналина, что приводит к нарушению передачи болевых импульсов. Если ингибиторы CYP2D6 нарушают образование активного метаболита трамадола, это не бло-

Таблица 1. Наиболее важные изоферменты цитохрома P450: их субстраты, ингибиторы и индукторы.

| Изоферменты цитохрома P450 | Субстраты | Основные ингибиторы | Основные индукторы |
|----------------------------|---|---|--|
| 3A4 | Бензодиазепины, сертралин, опиаты, блокаторы кальциевых каналов, статины (аторвастатин, ловастатин, симвастатин), циклоспорин, макролидные антибиотики, антикоагулянты (апиксабан), силденафил, тамоксифен, винкристин. | Кларитромицин, азолы (итраконазол, кетаконазол, флуконазол); ингибиторы протеаз (индинавир, ритонавир) дилтиазем, верапамил, эритромицин, сок грейпфрута, ципрофлоксацин, циметидин. | Карбамазепин, рифампицин, фенофибрат, фенитоин, зверобой |
| 2D6 | Антидепрессанты (амитриптилин, сертралин, имипрамин, пароксетин, венлафаксин), нейролептики (галоперидол, арипипразол, тиоридазин, рисперидон), β-блокаторы, опиаты (трамадол, кодеин, декстрометорфан), тамоксифен. | Бупропион, цинакальцет, хинидин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, тербинафин, амиодарон, циметидин. | — |
| 2C9 | НПВП (целекоксиб, диклофенак, ибупрофен), флувастатин, глибенкламид, ирбесартан, лозартан, варфарин. | Флуконазол, амиодарон, фенофибрат, флувастатин, ловастатин. | Рифампицин |
| 1A2 | Антидепрессанты (амитриптилин, флувоксамин, имипрамин), клозапин, теofilлин. | Флувоксамин, ципрофлоксацин, циметидин, амиодарон. | Эзомерпазон, омепразол, табак (курение). |
| 2C19 | Антидепрессанты (амитриптилин, циталопрам, кломипрамин, имипрамин), ингибиторы протонной помпы, диазепам и фенитоин. | Ингибитор протонной помпы, циметидин, флувоксамин, флуоксетин. | Карбамазепин, лопинавир/ритонавир, рифампицин, зверобой. |

Жирным подчеркнутым шрифтом отмечены сильные ингибиторы (увеличивают величину AUC >5 раз), **жирным шрифтом** обозначены умеренные ингибиторы (увеличивают величину AUC >2 раза), *курсивом* набраны названия слабых ингибиторов (увеличивают AUC в 1,25–2 раза), обычный шрифт — более слабые ингибиторы или препараты, влияние которых изучено недостаточно) [9–11].

Эквивалентные дозы в % от средней терапевтической

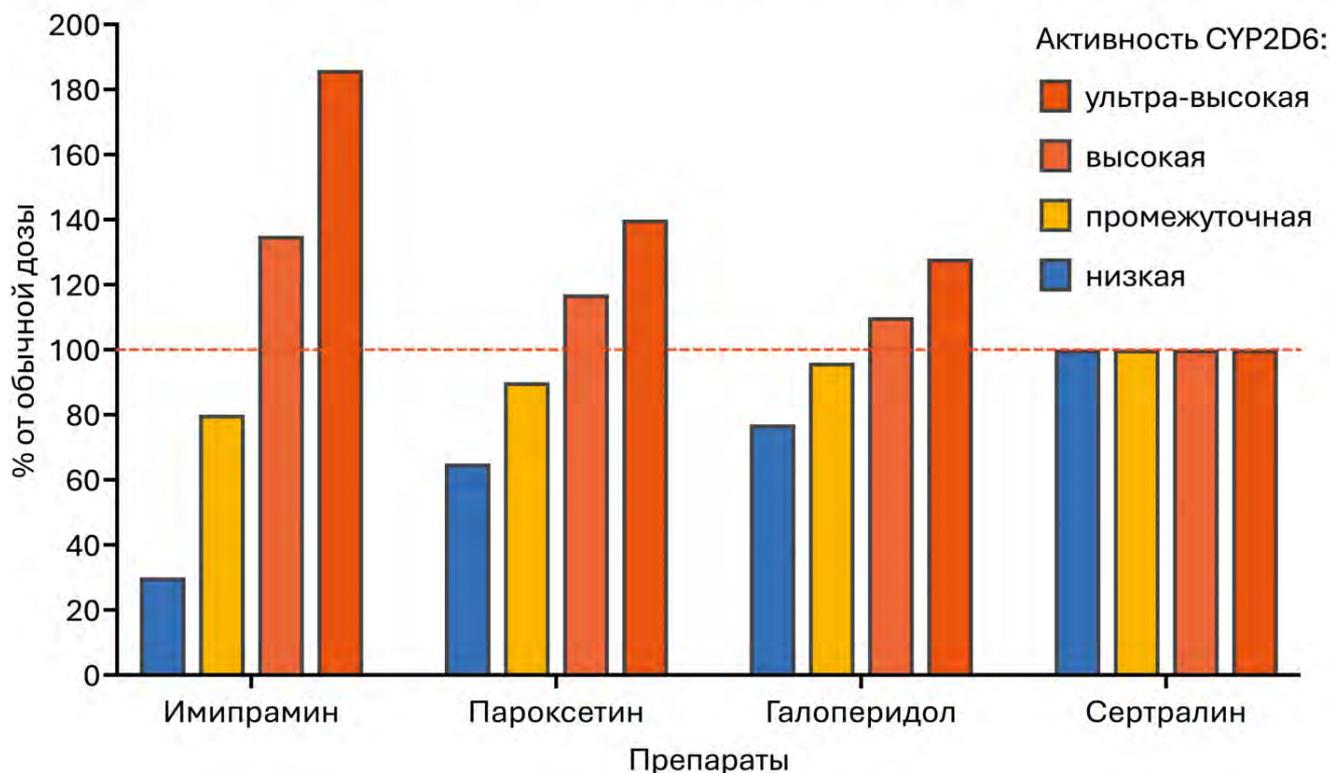


Рис. 2. Дозы препаратов, обеспечивающие эквивалентный эффект в зависимости от интенсивности метаболизма через CYP2D6 [14]. Больным с ультравысокой активностью CYP2D6 могут потребоваться необычно высокие дозы препаратов, в то время как у больных с генетически сниженным метаболизмом эффективные дозы должны быть ниже обычных. Обратите внимание: активность CYP2D6 не влияет на дозу сертралина, так как этот препарат метаболизируется сразу двумя изоферментами: CYP2D6 и CYP3A4.

кирует, но значительно ослабляет анальгетическое действие трамадола [3].

Следовательно, если пациент получает препараты-ингибиторы CYP2D6 их следует переключить с кодеина и трамадола на другие опиоидные анальгетики.

Сегодня описано 74 генетических вариантов CYP2D6 [13]. Как правило речь идет о т. н. однонуклеотидных полиморфизмах (точечные мутации, приводящие к замене всего одного нуклеотида). Минимальные генетические отличия могут приводить к существенному ускорению или замедлению интенсивности метаболизма через CYP2D6 [14] (рис. 2). Например, у больных с ультра-быстрым метаболизмом деметилирование кодеина может приводить к побочным эффектам из-за накопления высоких концентраций морфина [15, 16].

Полиморфизмы CYP2D6 могут оказывать неблагоприятное влияние на эффективность и безопасность ряда психотропных препаратов. Определенной «защитой» от влияния полиморфизмов является ситуация, при которой один препарат метаболизируется сразу несколькими изоферментами цитохрома P450.

Например, метаболизм сертралина (Золофт®) происходит через изоферменты CYP2D6, CYP2B6, CYP2C19 и CYP3A4. Как следствие, изменение активности только CYP2D6, маловероятно повлияет на метаболизм сертралина (Золофт®) — см. рисунок 2 [14].

CYP1A2

Антидепрессанты, например, дулоксетин, нередко применяются для терапии нейропатической боли при диабетической полинейропатии. Дулоксетин, как и целый ряд других антидепрессантов, метаболизируется через CYP1A2 (табл. 1). Одновременный прием ципрофлоксацина или флувоксамина может ингибировать активность CYP1A2. Например, флувоксамин увеличивает биодоступность дулоксетина на 46 %, при этом максимальная концентрация дулоксетина может увеличиться почти в полтора раза [17].

Активность CYP1A2 может клинически увеличиваться у курящих лиц. Поэтому у курильщиков концентрации дулоксетина в плазме могут снижаться на 30 % [17]. Это заставляет увеличивать дозы дулоксетина у курящих, но в этом случае внезапное

прекращение курения может привести к интоксикации из-за внезапного увеличения концентрации антидепрессанта в плазме после прекращения стимулирующего действия табака на CYP1A2.

СУР2Е1

Парацетамол метаболизируется путем глюкурононирования (50–70 % препарата) и сульфатирования (25–35 % дозы). И только 5–15 % препарата взаимодействует с СУР2Е1 с образованием метаболита N-ацетил-p-бензохинонимин (NAPBQI) [18]. Этот метаболит парацетамола является гепатотоксичным, но, с другой стороны, вырабатывается в малых количествах и быстро инактивируется в печени при участии глутатиона [19].

Передозировка парацетамола создает избыток токсичного NAPBQI, который связывается с белками, вызывая повреждение гепатоцитов. Во многих странах передозировка парацетамола является самой частой причиной острой печёночной недостаточности. Чаще всего от передозировки страдают дети, которые выпивают большие дозы парацетамола в виде приятных на вкус детских сиропов. С другой стороны, в группе риска могут оказаться и взрослые пациенты, которые принимают парацетамол в высоких дозах на постоянной основе, в качестве обезболивающего средства. Важно подчеркнуть, что при постоянном приеме риск развития печёночной недостаточности выше, а прогноз хуже, чем при однократной передозировке парацетамола [20]. Максимальная суточная доза парацетамола для взрослых не должна превышать 4 г [21]. Принято считать, что гепатоксическое действие парацетамола может усиливаться при одновременном приеме алкоголя. Кроме того, алкоголь может индуцировать активность СУР2Е1 [22]. Поэтому больным, получающим парацетамол, следует отказаться от алкоголя. С другой стороны, проспективные исследования не выявили увеличения риска дополнительного повреждения печени при приеме **терапевтических доз** парацетамола у больных с заболеваниями печени и алкоголиков [23, 24].

БЕЛКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

В плазме крови определенная часть препарата связывается с белками. Связанная с белками фракция препарата не может распределяться в ткани и активировать свои мишени [4]. Некоторые препараты связываются с белками на 98–99 %, таким образом, только 1–2 % дозы отвечает за фармакологическое действие препарата. В ряде случаев препараты могут конкурировать за связывание с белками плазмы.

Например, аспирин способен вытеснять вальпроевую кислоту из связанного состояния. При этом доля свободной вальпроевой кислоты резко возрас-

тает, что может вызывать интоксикацию [30]. А вытеснение варфарина из связанного с белком состояния (обычно доля свободного варфарина составляет 1 % от дозы), может привести к увеличению риска кровотечения. Совместное назначение НПВП с варфарином требует особой осторожности, особенно у больных, которые принимают варфарин в дозе >40 мг в неделю [31]. Из числа НПВП только для целикоксиба (Целебрекс®) продемонстрирован низкий риск влияния на концентрацию варфарина в плазме [32].

P-ГЛИКОПРОТЕИН

P-гликопротеин, или белок множественной лекарственной устойчивости 1, впервые был обнаружен в клетках опухолей, которые оставались устойчивыми к лечению [25]. Оказалось, что клетки используют трансмембранные гликопротеины для переноса ряда лекарственных средств из цитоплазмы клетки наружу. Позднее, P-гликопротеин был обнаружен во многих тканях, в частности в печени. Более того, оказалось, что P-гликопротеин является важным компонентом гематоэнцефалического барьера [26] и защищает центральную нервную систему (ЦНС) от поступления ряда липофильных препаратов, которые, благодаря липофильности, с легкостью преодолевают фосфолипидные мембраны (к таким соединениям относятся некоторые липофильные опиаты). Ряд препаратов (например, ритоновир или верапамил) способны угнетать P-гликопротеин [27].

Воздействующий на опиоидные рецепторы лоперамид, относится к числу безрецептурных препаратов и применяется для терапии диареи. Благодаря P-гликопротеинам, лоперамид не способен проходить через гематоэнцефалический барьер и поэтому не может активировать опиоидные рецепторы мозга. Но на фоне ингибиторов P-гликопротеина лоперамид получает способность активировать рецепторы в ЦНС [28]. Ингибиторы P-гликопротеина способны усиливать действие морфина, так как обычно часть морфина удаляется из ЦНС через P-гликопротеины [29]. Противоположная картина может наблюдаться на фоне приема стимуляторов P-гликопротеина (например, зверобой), которые могут снижать концентрацию опиатов в ЦНС.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Говоря о фармакодинамических взаимодействиях, врачи обычно вспоминают в первую очередь о тех из них, которые могут привести к нежелательным последствиям, таким как серотониновый синдром (см. ниже). Вместе с тем, одним из самых перспективных направлений фармакотерапии является использование благоприятных взаимодействий, при которых один из препаратов усиливает и/

Таблица 2. Препараты, прием которых увеличивает концентрацию серотонина [33, 34].

| Препараты | Механизм увеличения концентрации серотонина |
|---|--|
| Амфетамины, кокаин, экстази, леводопа, вальпроевая кислота | Увеличение секреции |
| Ингибиторы обратного захвата серотонина, фентанил, трамадол, трициклические антидепрессанты, препараты зверобоя | Ингибирование обратного захвата серотонина из синаптической щели |
| Триптофан | Биологический прекурсор серотонина |
| Препараты лития | Увеличение чувствительности серотониновых рецепторов |
| Ингибиторы MAO | Ингибирование распада серотонина |
| Триптаны, буспирон, эрготамины | Стимуляторы (частичные) рецепторов к серотонину |

или дополняет эффекты другого. Например, у больных с диабетической нейропатией монотерапия способна устранить болевой синдром примерно в половине случаев. С другой стороны, комбинация габапентина (Нейронтин®) с Тиоктовой кислотой (Тиоктацид® БВ) не только характеризуется благоприятным профилем безопасности (у Тиоктацид® БВ и габапентина (Нейронтин®) низкий риск нежелательных лекарственных взаимодействий), но и способствует снижению интенсивности нейропатической боли у пациентов с диабетической полинейропатией. Российское межрегиональное общество по изучению боли в своих клинических рекомендациях поддерживает использование комбинации Тиоктацид® БВ + Нейронтин® при болевой форме диабетической полинейропатии [51].

СЕРТОНИНОВЫЙ СИНДРОМ

Серотониновый синдром — потенциально угрожающее жизни состояние, вызванное приемом одного или (чаще) нескольких веществ, повышающих концентрацию серотонина в ЦНС [3]. Синдром проявляется ажитацией, беспокойством, спутанностью сознания и рядом вегетативных нарушений (сердцебиение, повышение артериального давления, увеличение температуры тела, потливость, дрожь и мышечные подергивания, усиление рефлексов). Вероятность развития серотонинового синдрома при передозировке селективных ингибиторов обратного захвата серотонина оценивается на уровне 14–16 % [33]. Морфин, кодеин и оксикодон относительно реже вызывают серотониновый синдром, по сравнению с трамаделом и фентанилом. Например, трамадол при относительно низком сродстве к опиоидным рецепторам способен ингибировать обратный захват серотонина (за это отвечает правовращающий энантиомер трамадола) и норадреналина (левовращающий энантиомер). В табл. 2 приведен список препаратов, сочетание которых может вызвать серотониновый синдром.

КРОВОТЕЧЕНИЯ

Кровотечения из верхних отделов ЖКТ являются типичным нежелательным эффектом НПВП, но чаще всего это осложнение возникает при одновременном назначении НПВП с антикоагулянтами или глюкокортикостероидами (ГКС). Так, например, совместное назначение НПВП с ГКС, к которому нередко приходится прибегать в терапии боли у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, увеличивает риск кровотечения из ЖКТ в 12 раз [36]. Разумной стратегией у больных, получающих ГКС, является назначение ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которые, как показали исследования, не повышают риск кровотечений, связанный с приёмом стероидов [37].

Значительное увеличение риска серьезных кровотечений происходит у больных, которые принимают НПВП (в том числе в виде коротких курсов) вместе с антикоагулянтами (варфарин [38], ривароксабан, апиксабан). В этом случае происходит одновременное ингибирование и агрегации тромбоцитов и свертывания крови.

По возможности следует избегать назначения НПВП больным, которые принимают антикоагулянты. С другой стороны, в крупном исследовании назначение варфарина вместе с целекоксибом (Целебрекс®) не сопровождалось статистически значимым увеличением риска серьезных кровотечений [39]. Комбинации НПВП с гепарином или клопидогрелем могут снижать эффекты этих препаратов, повышая склонность к тромбообразованию.

Также риск кровотечения увеличивается при одновременном назначении НПВП с ингибиторами обратного захвата серотонина. У больных, которым назначались эти препараты, частота кровотечений увеличивалась в 2 раза по сравнению с теми, кто принимал только ингибиторы обратного захвата серотонина и на 49 %, по сравнению с приёмом только НПВП [40].

НПВП И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Простагландины (E_2 , I_2 и, в меньшей степени F_2) являются вазодилататорами и играют центральную роль в регуляции почечного кровотока и в поддержании адекватной скорости клубочковой фильтрации. Ингибируя синтез почечных простагландинов, НПВП могут вызывать повреждение почек у 1–4 % больных (при длительном приеме). Эпидемиологические исследования показывают, что риск острого повреждения выше у пожилых людей, при гиповолемии, у больных диабетом, лиц с исходно низкой скоростью клубочковой фильтрации и особенно — при назначении высоких доз НПВП.

Риск повреждения почек существует и при назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2 [41, 45]. С другой стороны, принято считать, что ацетаминофен более безопасен и лучше переносится. Этот препарат может вызывать увеличение систолического артериального давления, но в определенных ситуациях он оказывает ринопротективное действие [42].

Одновременное назначение вазодилататоров (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину-2) и диуретиков, теоретически должно увеличивать нефротоксичность, присущую НПВП. Комбинация диуретика, антагониста ангиотензина-2 с НПВП или метамизолом даже получила в зарубежной литературе название «тройной удар» — из-за увеличения риска развития острого повреждения почек [46]. Следует отметить, что повреждение почек в этом случае обратимо и не приводит к увеличению летальных исходов.

Исследование продолжительностью 6 лет в очень крупной когорте из 487 тыс. больных, которые получали гипотензивную терапию, показало, что частота острого повреждения почек, связанная с НПВП, составляет 7 случаев на 10 000 человек-лет. Среди больных, которые получали вместе с НПВП только один гипотензивный препарат (ингибитор АПФ, блокатор рецепторов к ангиотензину-2 или диуретик), не было зарегистрировано увеличение риска повреждения почек. Но если больные применяли вместе с НПВП два препарата, влияющих на тонус сосудов, риск нефротоксических эффектов увеличивался на 31 %. Чаще всего нефротоксическое действие отмечалось в первые 30 суток терапии НПВП [43].

НПВП также снижают клиническую эффективность антагонистов ангиотензина и диуретиков, что следует помнить при их назначении у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [47]. Например, было отмечено, что у пожилых пациентов частота госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, увеличивается в 2,2 раза при назначении НПВП [44].

Аспирин очень часто используется кардиологами для контроля агрегации тромбоцитов. При этом аспирин необратимо ингибирует синтез тромбоксана в тромбоцитах, в то время как назначение других НПВП приводит лишь к кратковременному подавлению синтеза тромбоксана. При назначении ибупрофена или напроксена эти препараты могут конкурентно вытеснять аспирин из тромбоцитов, снижая его антиагрегантный эффект [48].

ОПИАТЫ И СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Опиаты потенцируют седативное действие таких препаратов, как бензодиазепины, антигистаминные препараты, антидепрессанты с седативным действием. При совместном назначении диазепема и морфина были описаны случаи остановки дыхания [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятные лекарственные взаимодействия — самая частая (59 %) причина нежелательных побочных реакций в клинической практике. Назначая несколько препаратов, врач должен всегда учитывать риск возможного взаимодействия. В результате взаимодействий эффект препаратов может усиливаться или ослабляться. Врачи должны знать о потенциально опасных взаимодействиях тех препаратов, которые они чаще всего назначают. В интернете можно легко найти бесплатные сайты для проверки возможных взаимодействий лекарственных средств. Наконец, риск взаимодействий можно снизить путем коррекции дозы препаратов или, выбирая более безопасные альтернативы. Если избежать назначения препаратов с потенциальными нежелательными взаимодействиями невозможно, следует особенно тщательно контролировать курс лечения [4].

Список интернет-ресурсов для проверки риска взаимодействия препаратов:

https://www.drugs.com/drug_interactions.html
<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
<https://www.vidal.ru/drugs/interaction/new>
<https://www.webmd.com/interaction-checker/>

Литература

1. Nicholson B, Verma S. Comorbidities in chronic neuropathic pain. *Pain Med.* 2004;5 Suppl 1:S9-S27. doi:10.1111/j.1526-4637.2004.04019.x
2. Committee on Quality of Health Care in America, & Institute of Medicine. (2000). *To err is human: Building a safer health system* (L. T. Kohn, J. M. Corrigan, & M. S. Donaldson, Eds.). National Academies Press.
3. Preston, C. L. (Ed.). (2019). *Stockley's drug interactions: A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management* (12th ed.). Pharmaceutical Press.

4. Wynn, G. H., Oesterheld, J. R., Cozza, K. L., & Armstrong, S. C. (2009). *Clinical manual of drug interaction principles for medical practice*. American Psychiatric Association Publishing.
5. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018;75(5):566-572. doi:10.1001/jamaneurol.2017.5144
6. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC, Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):533-52. doi: 10.2165/00044011-200828090-00001.
7. McRae AL, Brady KT. Review of sertraline and its clinical applications in psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 May;2(5):883-92. doi: 10.1517/14656566.2.5.883.
8. Клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим Советом Минздрава РФ «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста», 2020.
9. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table: Indiana University School of Medicine. <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>
10. Syhr KM, Oertel BG, Geisslinger G. Arzneimittelinteraktionen in der Schmerztherapie [Drug interactions in pain therapy]. *Schmerz*. 2015;29(6):595-603.
11. Polasek TM, Lin FP, Miners JO, Doogue MP. Perpetrators of pharmacokinetic drug-drug interactions arising from altered cytochrome P450 activity: a criteria-based assessment. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):727-736.
12. Tozer, T. N., & Rowland, M. (2015). *Essentials of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* (2nd ed.). Lippincott Williams and Wilkins.
13. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):689-723. doi: 10.2165/11318030-000000000-00000.
14. Service RF. Pharmacogenomics. Going from genome to pill. *Science*. 2005;308(5730):1858-1860. doi:10.1126/science.308.5730.1858
15. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism [published correction appears in N Engl J Med. 2005 Feb 10;352(6):638]. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2827-2831. doi:10.1056/NEJMoa041888
16. Madadi P, Ciszowski C, Gaedigk A, et al. Genetic transmission of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) ultrarapid metabolism: implications for breastfeeding women taking codeine. *Curr Drug Saf*. 2011;6(1):36-39. doi:10.2174/157488611794479991
17. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(5):281-294. doi: 10.2165/11539240-000000000-00000
18. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*. 2013;30(9):2174-2187. doi:10.1007/s11095-013-1007-6
19. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther*. 1973;187(1):211-217.
20. Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(2):285-294. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04067.x
21. FDA (2011) Prescription acetaminophen products to be limited to 325 mg per dosage unit; boxed warning will highlight potential for severe liver failure. Drug Saf Commun, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm>.
22. Oneta CM, Lieber CS, Li J, et al. Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man: induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. *J Hepatol*. 2002;36(1):47-52. doi:10.1016/s0168-8278(01)00223-9
23. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther*. 2005;12(2):133-141. doi:10.1097/01.mjt.0000140216.40700.95
24. Dart RC, Green JL, Kuffner EK, Heard K, Sproule B, Brands B. The effects of paracetamol (acetaminophen) on hepatic tests in patients who chronically abuse alcohol - a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):478-486. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04364.x
25. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(1):59-98. doi:10.2165/00003088-200342010-00003
26. Chai AB, Callaghan R, Gelissen IC. Regulation of P-Glycoprotein in the Brain. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14667. Published 2022 Nov 24. doi:10.3390/ijms232314667
27. Shugarts S, Benet LZ. The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. *Pharm Res*. 2009 Sep;26(9):2039-54. doi: 10.1007/s11095-009-9924-0. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19568696; PMCID: PMC2719753.
28. Skarke C, Jarrar M, Schmidt H, et al. Effects of ABCB1 (multidrug resistance transporter) gene mutations on disposition and central nervous effects of loperamide in healthy volunteers. *Pharmacogenetics*. 2003;13(11):651-660. doi:10.1097/00008571-200311000-00001
29. Groenendaal D, Freijer J, de Mik D, Bouw MR, Danhof M, de Lange EC. Population pharmacokinetic modelling of non-linear brain distribution of morphine: influence of active saturable influx and P-glycoprotein mediated efflux. *Br J Pharmacol*. 2007;151(5):701-712. doi:10.1038/sj.bjp.0707257
30. Brouwers JR, de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1994;27(6):462-485. doi:10.2165/00003088-199427060-00005
31. Choi KH, Kim AJ, Son IJ, et al. Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. *J Korean Med Sci*. 2010;25(3):337-341. doi:10.3346/jkms.2010.25.3.337
32. Karim A, Tolbert D, Piergies A, et al. Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics or hypoprothrombinemic effect of warfarin in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(6):655-663.
33. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome [published correction appears in N Engl J Med. 2007 Jun 7;356(23):2437] [published correction appears in N Engl J Med. 2009 Oct 22;361(17):1714]. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1112-1120. doi:10.1056/NEJMra041867
34. Jones D, Story DA. Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33(2):181-187. doi:10.1177/0310057X0503300205
35. Smyth E, Egan TD. Apneic oxygenation associated with patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth*. 1998;10(6):499-501. doi:10.1016/s0952-8180(98)00060-9
36. Garcia Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101. doi:10.1186/ar146
37. Lin XH, Young SH, Luo JC, et al. Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Selective COX-2 Inhibitors: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Pain Med*. 2018;19(2):225-231. doi:10.1093/pm/pnx097
38. Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, et al. Concomitant Oral Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(3):255-267. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.063
39. Chung L, Chakravarty EF, Kearns P, Wang C, Bush TM. Bleeding complications in patients on celecoxib and warfarin. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(5):471-477. doi:10.1111/j.1365-2710.2005.00676.x
40. Haghbin H, Zakirkhodjaev N, Husain FF, Lee-Smith W, Aziz M. Risk of Gastrointestinal Bleeding with Concurrent Use of NSAID and SSRI: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2023;68(5):1975-1982. doi:10.1007/s10620-022-07788-y
41. LaForge JM, Urso K, Day JM, et al. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Clinical Implications, Renal Impairment Risks, and AKI. *Adv Ther*. 2023;40(5):2082-2096. doi:10.1007/s12325-023-02481-6.
42. Abbasi M, Teakell J. Literature review: are NSAIDs harmful and is acetaminophen well tolerated?. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023;32(3):284-289. doi:10.1097/MNH.0000000000000886
43. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525. Published 2013 Jan 8. doi:10.1136/bmj.e8525
44. Heerndink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 1998;158(10):1108-1112. doi:10.1001/archinte.158.10.1108
45. Weir MR. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med*. 2002;69 Suppl 1:S153-S158. doi:10.3949/ccjm.69.suppl_1.s153
46. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, et al. Effect of the combination of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;32(8):898-909. doi:10.1002/pds.5621
47. Webster J. Interactions of NSAIDs with diuretics and beta-blockers mechanisms and clinical implications. *Drugs*. 1985;30(1):32-41. doi:10.2165/00003495-198530010-00004
48. Hudson M, Baron M, Rahme E, Pilote L. Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction [published correction appears in J Rheumatol. 2005 Nov;32(11):2280]. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1589-1593.
49. Choleschi S, Tenti S, Giannotti S, Veronese N, Reginster JY, Fioravanti A. A Combination of Celecoxib and Glucosamine Sulfate Has Anti-Inflammatory and Chondroprotective Effects: Results from an In Vitro Study on Human Osteoarthritic Chondrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8980. doi:10.3390/ijms22168980
50. López-D'alessandro E, Escovich L. Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(5):e635-e640. Published 2011 Aug 1. doi:10.4317/medoral.16942
51. Клинические рекомендации. Диабетическая дистальная симметричная полиневропатия. Доступно по адресу: <https://painrussia.ru/news/400/>

Материал подготовлен при поддержке компании Виатрис. Material prepared with support Viatris. Мнение авторов может не совпадать с позицией компании. The opinions of the authors may not coincide with the position of the company.



Присоединяйтесь к порталу
VIATRIS CONNECT

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



Зарегистрируйтесь прямо сейчас!

1. Перейдите по ссылке: <https://www.viatrixconnect-ru.com> или отсканируйте QR-код
2. Нажмите на кнопку «Зарегистрироваться»

НА ПОРТАЛЕ ДЛЯ ВАС БУДУТ ДОСТУПНЫ:



Информация
по препаратам
Viatrix



Вебинары,
конференции,
конгрессы



Медицинские
новости



Информация по
терапевтическим
направлениям

Эффективность и безопасность комбинации НПВП и мышечных релаксантов при острой боли в поясничной области

Реферативный перевод

Источник: Pain Ther (2019) 8:121–132

Himanshu D. Patel, R.B. Uppin, A. Ramakrishnam Naidu, Y. Ratnakar Rao, Suhas Khandarkar, Amit Garg (ID)

ВВЕДЕНИЕ

Боль в поясничной области (БПО) — распространенная проблема, встречающаяся с частотой примерно 39,9% на протяжении жизни. Высочайшая частота встречаемости БПО зарегистрирована на третьем десятилетии жизни, и распространенность увеличивается до возраста 60–65 лет [1]. Возраст, ожирение, уровень образования, психологические и профессиональные факторы могут играть основную роль в появлении БПО. Обычно она сопровождается мышечными спазмами. БПО может негативно сказываться на общем состоянии здоровья, качестве жизни и функциональных возможностях. Также она становится причиной социально-экономического бремени для пациентов, врачей и здравоохранения в связи с нетрудоспособностью и отсутствием на работе [1].

БПО — инвалидизирующая, часто бывает эпизодической и постоянной, и связана с повышенным использованием ресурсов здравоохранения и высокими расходами [2, 3]. Пациентам, обращающимся за медицинской помощью, доступны разные возможности: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, релаксанты скелетных мышц, антидепрессанты, опиоиды и физиотерапия [1]. Лечение направлено на прерывание порочного круга боль-спазмы-боль [4].

Согласно рекомендациям Американской Коллегии терапевтов [5] и Национального Института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) [6], НПВП рекомендуются в качестве лечения острой БПО, приносящего наибольшую пользу. Ми-

орелаксанты считаются дополнительной терапией при острой БПО, если начальная терапия оказывается неэффективной [7].

Для оптимального эффекта требуются высокие дозы НПВП и мышечных релаксантов. В таких высоких дозах НПВП могут вызвать проблемы с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), тогда как мышечные релаксанты центрального действия связаны с седацией, спутанностью сознания, головокружением, слабостью и нарушением координации. Таким образом, очень желательна идеальная комбинация фиксированной дозы (КФД), которая позволит избежать этих ограничений [8]. Одна такая комбинация мышечного релаксанта хлорзоксазона 500 мг и НПВП ибупрофена 400 мг одобрена в Индии в 2010 г. для кратковременного лечения мышечно-скелетной боли, сопровождающейся воспалением и спазмами. Действие компонентов этой КФД, ибупрофена и хлорзоксазона, взаимно дополняет друг друга и облегчает боль и спазмы у пациентов с нарушениями опорно-двигательного аппарата.

При добавлении релаксанта скелетных мышц к парацетамолу или НПВП описана более высокая кратковременная эффективность облегчения боли, чем при применении только анальгетиков [9–12].

В двойном слепом исследовании с участием 53 амбулаторных пациентов с болезненными спазмами скелетных мышц обнаружено, что хлорзоксазон значительно эффективнее диазепамы при меньшем количестве побочных явлений [13]. Эффективность ибупрофена для облегчения боли установлена давно. При разных болевых синдромах описано более выраженное обезболивающее действие ибупрофена

400 мг по сравнению с парацетамолом 1000 мг [14]. В новом исследовании переносимости парацетамола, аспирин и ибупрофен (исследование PAIN), ибупрофен (до 1,2 г в сутки) в течение 7 дней переносился так же хорошо, как парацетамол, и лучше, чем аспирин [15, 16].

До настоящего времени не опубликовано данных об эффективности хлорзоксазона и ибупрофена при БПО в индийской популяции на основе клинического опыта. Таким образом, настоящее исследование было проведено для сравнения эффективности и безопасности КФД хлорзоксазона и ибупрофена по сравнению с монотерапией только ибупрофеном у пациентов с острой БПО, сопровождающейся мышечными спазмами.

МЕТОДЫ

Характеристики исследования

Это было открытое, многоцентровое, проспективное исследование в параллельных группах, проводимое на базе четырех центров в Индии в период с августа по декабрь 2016 г. Это исследование включало визит исходного уровня и два визита во время исследования на 3 и 7 день.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, надлежащей клинической практикой и этическими руководствами для биомедицинских исследований с участием людей. Это исследование зарегистрировано в реестре клинических исследований Индии — CTRI/2016/10/007348.

Критерии включения и исключения

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 60 лет, обращавшихся за медицинской помощью амбулаторно в связи с острой БПО и клинически подтвержденными мышечными спазмами. Включали пациентов с болью, длящейся менее 3 дней, иррадиирующей в колено или нет.

Исключали пациентов, получавших любые миорелаксанты за последние 2 дня и имеющих другие нарушения поясничного или шейного отдела позвоночника (например, спондилит, перелом, злокачественные опухоли, тяжелый артрит и остеопороз), мышечные заболевания (например, миозит, полимиозит, мышечная дистрофия и миотония) или любые системные заболевания, затрагивающие нервную или эндокринную систему. Пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящем или прошлом, неконтролируемым сахарным диабетом или любым другим метаболическим нарушением; с печеночной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени, почечной недостаточностью, булимией, гипо- и гипертиреозом, нефротическим

синдромом, нервной анорексией и обструкцией желчевыводящих путей исключали. Пациентов с активными или недавно перенесенными воспалительными заболеваниями ЖКТ, а также с проявлениями аллергии на салициловую кислоту или НПВП, также исключали из исследования.

После подробной оценки анамнеза и клинического осмотра пациентов, соответствующих критериям приемлемости, зачисляли в исследование по усмотрению исследователя. Лабораторные анализы выполнялись, если исследователь считал их необходимыми.

Распределение лечения и последующее наблюдение

Пациенты принимали по одной таблетке КФД хлорзоксазона 500 мг и ибупрофена 400 мг (производитель: Dr. Reddy's Laboratories, Индия) или ибупрофена 400 мг трижды в сутки. Таблетки нужно было принимать через 30 минут после еды в течение 7 дней. В случае, если боль не удавалось контролировать только исследуемым препаратом, допускался парацетамол 500 мг в качестве резервного препарата.

Пациенты не получали какого-либо другого лечения, кроме назначенного исследуемого препарата. Применение пациентами других препаратов допускалось только для лечения побочных явлений (пантопразол, ранитидин, омепразол, парацетамол, хлорфенирамин) или сопутствующих заболеваний (препараты против гипертонии, внутренние гипогликемические препараты или инсулин). Прочие препараты включали добавки кальция, фолиевой кислоты и поливитамины.

Пациентов просили придерживаться назначенного режима лечения и обязательно принимать препарат через 30 минут после основного приема пищи. Чтобы гарантировать полноту данных и свести к минимуму потерю данных из-за неспособности пациентов явиться в лечебное учреждение для последующего наблюдения, исследователь или ассистент исследователя связывался с ними по телефону из исследовательского центра. В случае, если пациент не мог посетить центр, данные собирали по телефону (только за один визит последующего наблюдения).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОСНОВНОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Боль при движении оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 0–100 мм через 2 ч после утренней дозы в дни 0, 3 и 7. Также определяли изменения разницы в суммарной интенсивности боли (Summed Pain Intensity Difference; SPID) по сравнению с исходными показателями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Изменение общего облегчения боли по сравнению с исходным уровнем (Changes from baseline in Total Pain Relief; TOTPAR), расстояние от пальцев до пола (РПП), мышечное напряжение / тонус и влияние боли на повседневные функции оценивали на 3 и 7 день. Также записывали наличие или отсутствие ограничений при движении и чувствительных симптомов. Общая оценка ответа на терапию (Global Assessment of Response to Therapy; GART) выполнялась на 7 день.

SPID, показатель общей обезболивающей эффективности исследуемых препаратов (влияние на интенсивность боли), оценивали через 2 ч после приема лекарства. Облегчение боли оценивали по 5-балльной категорийной шкале; 0 = облегчение отсутствует и 4 = полное облегчение. После приема препарата определяли оценки TOTPAR 0–2 и TOTPAR 0–3 как сумму оценок облегчения боли через 1 и 2 ч (диапазон оценок: от 0 [наихудшая] до 8 [наилучшая]) и сумму оценок облегчения боли через 1, 2 и 3 ч (диапазон оценок от 0 [наихудшая] до 12 [наилучшая]), соответственно. Более высокая оценка TOTPAR указывала на более выраженное облегчение боли [17].

РПП, показатель подвижности поясничного отдела позвоночника, оценивали в положении стоя с согнутым позвоночником и полностью выпрямленными коленными суставами. Расстояние между кончиком среднего пальца и поверхностью пола измеряли в миллиметрах (мм) [18].

Состояние мышц оценивали пальпацией в положении пациента лежа на животе. Выраженность мышечного гипертонуса и ограничения движений оценивали по 4-балльной шкале; 0 = нет гипертонуса, 1 = легкий гипертонус, 2 = умеренный гипертонус, легкое ограничение движений, и 3 = выраженный гипертонус и выраженное ограничение движений.

Дискомфорт из-за боли в ночное время оценивали по числу пробуждений ночью.

Влияние боли на повседневные функции оценивали по 5-балльной шкале Ликерта; 0 = отсутствие боли или ограничения подвижности), 1 = легкая боль без ограничений подвижности, 2 = умеренная боль с некоторым ограничением подвижности, 3 = сильная боль со значительным ограничением подвижности, 4 = крайне сильная боль с полным ограничением функции. Снижение чувствительных нарушений (покалывания, онемения и парестезии) указывали как «присутствует» или «отсутствует». Все эти параметры оценивали на 3 и 7 день в сравнении с исходными. Клиницисты проводили оценки GART по 5-балльной шкале; 1 = превосходный ответ, 2 = хороший ответ, 3 = средний ответ, 4 = нет ответа, 5 = ухудшение.

ПОКАЗАТЕЛИ БЕЗОПАСНОСТИ

Показатели безопасности включали нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ), о которых спонтанно сообщали пациенты, или которые выявляли врачи во время исследования. Во время всех визитов в рамках исследования записывали показатели жизнедеятельности. Лабораторные анализы (общий клинический анализ крови и показатели функции печени) делали по усмотрению исследователя. НЯ классифицировали по системно-органному классу (классификация медицинской терминологии MedDRA). По тяжести НЯ классифицировали как легкие, умеренные или тяжелые на основании отсутствующих, незначительных или выраженных ограничений повседневной деятельности, соответственно. Решение о досрочном выходе из исследования в связи с лекарственными НЯ принимали исследователи в исследовательских центрах. Соблюдение пациентами указаний по лечению регистрировали на 3 и 7 день. В конце исследования оценивали общую переносимость терапии (Global Assessment of Tolerability to Therapy; GATT) независимо пациентами и врачами по 5-балльной шкале; 1 = превосходная переносимость, 2 = хорошая переносимость, 3 = умеренная переносимость, 4 = плохая переносимость, 5 = наихудшая переносимость.

Статистический анализ

Статистический анализ основывался на выборке с назначенным лечением, и $p < 0,05$ считали значимым. Для сравнения исходных характеристик между двумя группами использовали двухвыборочный t-критерий или знаковый ранговый критерий Уилкоксона для непрерывных данных и критерий хи-квадрат для категориальных данных. Статистический анализ всех переменных результата выполняли с применением ковариационного анализа / t-критерия.

Проводили описательный анализ демографических характеристик. Абсолютное изменение в средней оценке по ВАШ, средней оценке РПП и среднего числа пробуждений за ночь от исходного момента до 3 и 7 дня анализировали с помощью парного t-критерия. SPID получали из оценки по ВАШ в 1 день (SPID — 01), 3 день (SPID — 03) и 7 день (SPID — 07). Другие дополнительные переменные эффективности анализировали описательно.

Показатели безопасности анализировали в выборке для оценки безопасности. НЯ и GATT подытоживали с помощью описательной статистики для всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу активного исследуемого препарата.

Таблица 1. Демографические данные и особенности пациентов

| | X + И (N = 203) | И (N = 203) |
|---|--------------------|-------------------|
| Возраст (лет), среднее \pm SD* | 43,30 \pm 11,14 | 41,30 \pm 11,26 |
| Женщины, n (%) * | 120 (59,11 %) | 117 (57,64 %) |
| Вес (кг), среднее \pm SD* | 67,30 \pm 11,95 | 66,40 \pm 11,57 |
| Рост (см), среднее \pm SD* | 162,70 \pm 09,99 | 162,90 \pm 7,05 |
| Недостаточный вес | 13 (6,40 %) | 12 (5,91 %) |
| Нормальный вес | 80 (39,41 %) | 85 (41,87 %) |
| Избыточный вес | 87 (42,86 %) | 90 (44,33 %) |
| Ожирение | 23 (11,33 %) | 16 (7,88 %) |
| Основные показатели жизнедеятельности | | |
| Пульс (в мин.) | 80,50 \pm 7,33 | 78,80 \pm 7,64 |
| Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.) | 124,30 \pm 8,09 | 123,40 \pm 8,03 |
| Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.) | 80,00 \pm 5,95 | 78,50 \pm 5,81 |
| Частота дыхания (в мин.) | 18,50 \pm 2,27 | 18,80 \pm 2,27 |
| Сопутствующие лекарства, n (%) | 68 (33,50 %) | 74 (36,45 %) |
| Медицинские нарушения, n (%) ^a | 20 (9,85 %) | 14 (6,90 %) |

^a Включая пациентов с диабетом, гипертензией и желудочно-кишечными нарушениями % — проценты, ИМТ — индекс массы тела, см — сантиметры, кг — килограммы, SD — стандартное отклонение, X + И — хлорзоксазон + ибупрофен, И — только ибупрофен, ИМТ (кг/м²)

Недостаточный вес [18,5, нормальный вес 18,5–24,9, избыточный вес 25,0–29,9, ожирение > 30

*Без значимых различий между группами. Значения P: возраст: 0,07; женский пол: 0,96; рост: 0,95; вес: 0,43; ИМТ: 0,94

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование включили 406 пациентов (по 203 в группу X + И (хлорзоксазона и ибупрофена) и И (ибупрофена)). За период исследования ни один пациент не выбыл и не был исключен из исследования. Все пациенты выполняли процедуры исследования и завершили исследование. Демографические данные представлены в таблице 1.

Основные критерии эффективности

Средние оценки по ВАШ в исходный момент и на 3 и 7 день показаны на рис. 1. По сравнению с исходным уровнем, абсолютное среднее изменение баллов по ВАШ на 3-й день составило $33,76 \pm 15,70$ и $31,58 \pm 16,29$ в группах X + И и И, соответственно ($P = 0,0767$). Сходным образом, изменение на 7-й день составило $62,39 \pm 18,78$ и $57,34 \pm 16,29$, соответственно ($P = 0,004$).

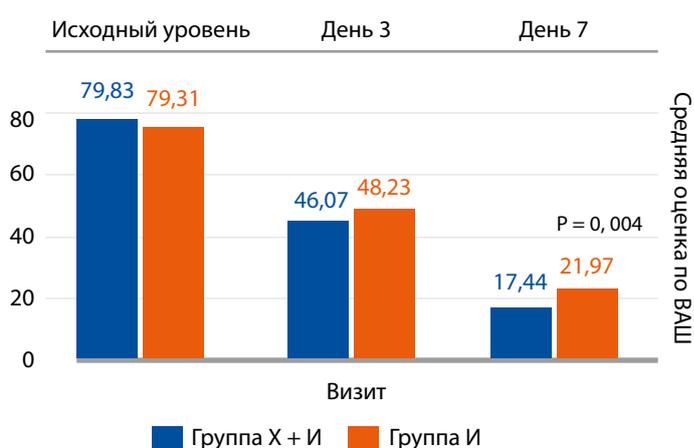
В группах X + И и И среднее значение SPID на 3-й и 7-й день составило $51,27 \pm 24,44$ и $47,80 \pm 22,91$, и $300,82 \pm 92,40$ и $277,16 \pm 81,83$, соответственно.

Дополнительные показатели эффективности

ОБЛЕГЧЕНИЕ БОЛИ ПОСЛЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА

Пропорцию пациентов с болью после первой дозы препарата в исходный момент оценивали через 1, 2 и 3 ч с помощью TOTPAR. Через 1 ч после приема о значительном облегчении сообщили 49 % пациентов в группе X + И и ни один из пациентов в группе И. Об облегчении боли от легкой до умеренной степени и об отсутствии облегчения сообщили 37,93 % и 40,39 % и 61,58 % и 59,61 % пациентов

Средняя оценка по ВАШ



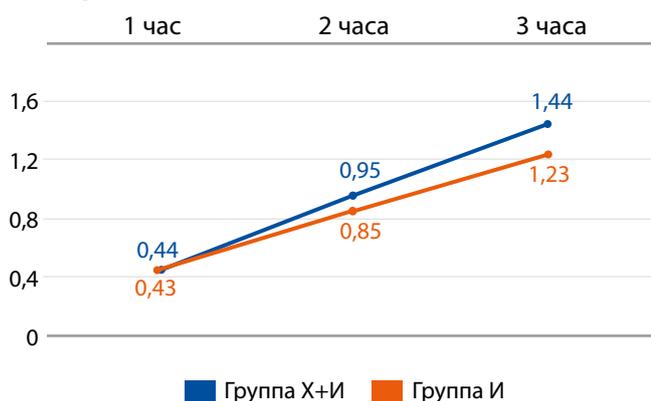
ВАШ: визуальная аналоговая шкала; группа X + И: хлорзоксазон и ибупрофен; группа И: ибупрофен

Рис. 1. Оценка по визуальной аналоговой шкале во время движения на исходном уровне

в двух группах, соответственно. Сходным образом, через 3 ч после приема 49 % пациентов в обеих группах лечения сообщили о полном облегчении боли, тогда как 4,43 % и 4,93 % пациентов и 88,67 % и 83,74 % пациентов в двух группах сообщили о значительном облегчении боли и об облегчении от легкого до умеренного, соответственно. Об отсутствии облегчения боли сообщили 6,40 % пациентов в группе X + И и 10,84 % пациентов в группе И.

Средняя оценка TOTPAR повысилась с 0,43 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,52) через 1 ч до 1,44 (95 % ДИ 1,34–1,54) через 3 ч и с 0,44 (95 % ДИ

Средняя оценка TOTPAR



ВАШ: визуальная аналоговая шкала; группа X+И: хлорзоксазон и ибупрофен; группа И: ибупрофен

Рис. 2. Средние оценки общего облегчения боли после приема препарата

среднего РПП от исходного уровня было значительно больше в группе X + И, чем в группе И (135,20 мм и 131,00 мм в 3-й день ($P = 0,668$) и 264,90 мм и 249,00 мм в 7-й день ($P = 0,328$).

МЫШЕЧНЫЙ ГИПЕРТОНУС

На 7-й день 58,62 % в группе X + И и 41,87 % в группе И сообщили об отсутствии мышечного напряжения. На исходном уровне 22,66 % и 19,21 % пациентов в группах X + И и И, соответственно, имели выраженный мышечный гипертонус, тогда как на 7-й день он полностью нивелировался у всех этих больных. В группах X + И и И легкий или умеренный гипертонус присутствовал у 76,84 % и 78,32 % пациентов в исходный момент и у 41,38 % и 58,13 % в 7-й день, соответственно.

Таблица 2. Пропорция пациентов с облегчением боли после приема препарата

| | Через 1 ч | | Через 2 ч | | Через 3 ч | |
|-------------------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | X+И | И | X+И | И | X+И | И |
| Нет облегчения | 125 (61,58 %) | 121 (59,61 %) | 59 (29,06 %) | 67 (33,00 %) | 13 (6,40 %) | 22 (10,84 %) |
| Легкое облегчение | 68 (33,50 %) | 73 (35,96 %) | 99 (48,77 %) | 106 (52,22 %) | 98 (48,28 %) | 123 (60,59 %) |
| Умеренное облегчение | 9 (4,43 %) | 9 (4,43 %) | 41 (20,20 %) | 23 (11,33 %) | 82 (40,39 %) | 47 (23,15 %) |
| Значительное облегчение | 1 (0,49 %) | 0 (0,00 %) | 4 (1,97 %) | 7 (3,45 %) | 9 (4,43 %) | 10 (4,93 %) |
| Полное облегчение | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 1 (0,49 %) | 1 (0,49 %) |

X + И — хлорзоксазон + ибупрофен, И — только ибупрофен

0,36–0,52) через 1 ч до 1,23 (1,13–1,33) через 3 ч после введения исследуемого препарата и препарата сравнения, соответственно (рис. 2).

Пропорция пациентов с облегчением боли после приема препарата в обеих группах показана в таблице 2.

РАССТОЯНИЕ ОТ ПАЛЬЦЕВ ДО ПОЛА (РПП)

Средние оценки РПП в исходный момент были сравнимы в обеих группах. Абсолютное изменение

ЧАСТОТА ПРОБУЖДЕНИЙ НОЧЬЮ

Среднее число ночных пробуждений из-за боли на исходном уровне было $2,81 \pm 1,28$ и $2,66 \pm 1,43$ в группах X + И и И, соответственно. На 7-й день оно снизилось до $0,34 \pm 0,62$ и $0,46 \pm 0,67$ в двух группах, соответственно. В группе X + И отмечено значительно большее абсолютное изменение среднего числа пробуждений ночью в день 3 (1,54 в сравнении с 1,18; $P < 0,001$) и 7 (2,47 в сравнении с 2,20; $P < 0,042$).

Таблица 3. Пропорция пациентов с ограничением функции из-за боли в покое и при движении.

| | Боль в покое | | | | Боль во время движения | | | |
|---|------------------|-------|----------|-------|------------------------|-------|----------|-------|
| | Исходный уровень | | 7-й день | | Исходный уровень | | 7-й день | |
| | X+И (%) | И (%) | X+И (%) | И (%) | X+И (%) | И (%) | X+И (%) | И (%) |
| Совсем нет | 4,43 | 6,90 | 90,64 | 82,27 | 4,43 | 4,43 | 50,74 | 39,41 |
| Легкая, без ограничения функции | 48,28 | 45,81 | 8,37 | 15,76 | 16,75 | 25,12 | 48,28 | 52,71 |
| Умеренная, некоторое ограничение функции | 28,57 | 33,99 | 0,99 | 1,97 | 42,86 | 38,42 | 0,99 | 7,88 |
| Сильная, значительное ограничение функции | 18,72 | 12,81 | 0,00 | 0,00 | 27,09 | 24,14 | 0,00 | 0,00 |
| Очень сильная, полное ограничение функции | 0,00 | 0,49 | 0,00 | 0,00 | 8,87 | 7,88 | 0,00 | 0,00 |

X + И — хлорзоксазон + ибупрофен, И — только ибупрофен

ОГРАНИЧЕНИЕ ПОДВИЖНОСТИ

На 7-й день 65,52 % и 50,74 % пациентов в группах X + И и И, соответственно, не имели ограничений подвижности. Хотя 24,14 % и 22,16 % пациентов в группах X + И и И имели ограничение подвижности от тяжелой до крайней степени в исходный момент, ни один из пациентов в какой-либо из групп не жаловался на это на 7-й день. В двух группах ограничение от легкой до умеренной степени наблюдалось у 70,93 % и 72,42 % пациентов, соответственно, на исходном уровне и у 34,48 % и 49,26 % пациентов, соответственно, на 7-й день.

В таблице 3 показаны пациенты с ограничением функции из-за боли в покое и при движении.

ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

На исходном уровне ощущение покалывания испытывали 13,30 % и 15,76 % пациентов в группах X + И и И, соответственно. На 7-й день 1,48 % и 3,45 % пациентов в двух группах жаловались на ощущение покалывания. Онемение отмечено у 28,57 % пациентов в группе X + И и 33,00 % пациентов в группе И на исходном уровне и 1,48 % пациентов в группе X + И и 4,43 % пациентов в группе И на 7-й день. В группе X + И парестезии полностью прекратились на 7-й день. В группе И 8,87 % и 2,46 % пациентов имели парестезии на исходном уровне и на 7-й день, соответственно.

Общая оценка ответа на лечение

На 7-й день 94,08 % пациентов в группе X+И и 77,33 % в группе И достигли ответа от превосходного до хорошего, а средний ответ наблюдался у 5,91 % и 22,66 % в двух группах, соответственно (табл. 4).

Безопасность и переносимость

Незначительные НЯ зарегистрированы у 15 пациентов (9 в группе X + И и 6 в группе И). Гастрит описан у 6 пациентов (4 и 2), а лихорадка у 4 пациентов (3 и 1). В группе X + И у одного пациента зарегистрирован тяжелый гастрит. В группе И у одного пациента зарегистрирована боль в животе и у одного — простуда. Головная боль зарегистрирована у одного пациен-

та в каждой из групп. СНЯ за время исследования не зарегистрировано. Для лечения НЯ применяли сопутствующие препараты, и все НЯ разрешились. НЯ не требовали отмены исследуемого препарата ни у одного из пациентов. Ни в одной из групп не отмечено значительных связанных с препаратами изменений лабораторных показателей или основных показателей жизнедеятельности.

ОБЩАЯ ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

В конце исследования у 96,05 % пациентов в группе X + И и 89,65 % пациентов в группе И переносимость была оценена как превосходная (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее было показано, что комбинированная терапия миорелаксантами и НПВП или парацетамолом оказывает благоприятный эффект в виде облегчения боли у пациентов с БПО [20]. В настоящем исследовании оценивали эффективность и безопасность КФД хлорзоксазона и ибупрофена в сравнении с только ибупрофеном у пациентов с острой БПО. Комбинированная терапия НПВП и мышечными релаксантами для пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата изучалась ранее в нескольких исследованиях. В двойном слепом исследовании (n = 183) комбинированная терапия хлорзоксазоном и парацетамолом была эффективнее препаратов по отдельности для облегчения боли и спазмов у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сопровождающимися болью в спине. При комбинированной терапии облегчение симптомов наступило быстрее (день 2), чем при применении парацетамола (день 4). К концу исследования (день 6) у всех пациентов, получавших комбинированную терапию, наступила полная ремиссия симптомов. Однако примерно 40–50 % пациентов, получавших парацетамол, все еще испытывали боль или спазмы к 6-му дню [9]. В другом исследовании с участием пациентов с болью в скелетных мышцах комбинированная терапия хлорзоксазоном и парацетамолом привела к снижению тяжести боли на 88,6 % по сравнению с снижением на 75,1 % при применении комбинации метокарбамола и аспирина [21].

Таблица 4. Общая оценка ответа и переносимости лечения на 7 день

| | Общая оценка ответа на лечение (GART) | | Общая оценка переносимости лечения (GATT) | |
|--------------|---------------------------------------|--------------|---|---------------|
| | X + И | И | X + И | И |
| Превосходный | 97 (47,78 %) | 64 (31,52 %) | 112 (55,17 %) | 78 (38,42 %) |
| Хороший | 94 (46,30 %) | 93 (45,81 %) | 83 (40,88 %) | 104 (51,23 %) |
| Средний | 12 (5,91 %) | 46 (22,66 %) | 7 (3,44 %) | 21 (10,34 %) |
| Нет | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 1 (0,49 %) | 0 (0,00 %) |
| Ухудшение | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) | 0 (0,00 %) |

X + И хлорзоксазон + ибупрофен, И только ибупрофен

В настоящем исследовании отмечено снижение тяжести боли на 78,2 % при применении хлорзоксазона и ибупрофена на 7 день по сравнению со снижением на 72,3 % при применении только ибупрофена. Наблюдалось значительное повышение среднего значения SPID с 17,51 на исходном уровне до 300,82 на 7 день в группе X + И. В открытом исследовании по сравнению ибупрофена с комбинацией ибупрофена и парацетамола при острой БПО ибупрофен привел к снижению интенсивности боли на 66,2 % по сравнению с исходной к 10 дню лечения, что ниже результатов настоящего исследования (72,3 %) [22].

В нескольких исследованиях установлена превосходная эффективность обезболивания ибупрофеном по сравнению с другими НПВП [23–25]. В исследовании IPSO (исследование ибупрофена и парацетамола при остеоартрите) значение SPID в течение 6 ч после первой дозы в группе ибупрофена было значительно выше, чем в группе парацетамола ($P = 0,046$). Через 14 дней интенсивность боли дополнительно снизилась, и в группе ибупрофена была значительно ниже, чем в группе парацетамола ($P < 0,05$) [23].

Ибупрофен, как средство облегчения боли, сравнивали с целекоксибом, кодеином и парацетамолом. В рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании с участием пациентов с острой болью ($n = 105$) не выявлено значимых различий в интенсивности боли при применении целекоксиба 200 мг и 400 мг и ибупрофена 600 мг. Изменение оценки по ВАШ через 5 ч составило $-23,9$ мм в группе ибупрофена и $-16,2$ мм и $-12,5$ мм в группах целекоксиба 200 мг 400 мг, соответственно [24]. В другом исследовании с участием пациентов с мышечно-скелетной болью отмечено более выраженное улучшение оценок боли в группе ибупрофена (-24 мм) по сравнению с группой кодеина (-11 мм) и парацетамола (-12 мм) через 60 минут [25].

Настоящее исследование показало большую эффективность хлорзоксазона и ибупрофена в виде КФД по сравнению с ибупрофеном у пациентов с острой БПО. Благоприятные результаты применения КФД, содержащих ибупрофен и другие мышечные релаксанты, при боли не описаны. В исследовании, в котором сравнивали КФД циклобензаприна и ибупрофена с только ибупрофеном при остром миофасциальном синдроме ($n = 102$), разница средних оценок по ВАШ через 48 ч после лечения не была статистически значимой ($P = 0,962$). Добавление циклобензаприна к ибупрофену не повышало эффективность обезболивания и было связано с побочными явлениями со стороны центральной нервной системы [26].

Кроме боли, распространенные жалобы при БПО включают потерю подвижности и нарушения сна, а также чувствительные нарушения. В настоящей работе оценивали эти параметры. Показана более высокая эффективность комбинации по сравнению с монотерапией; более выраженное улучшение оценки РПП (почти 70,4 % в сравнении с 63,4 %; $P = 0,0001$) и более выраженное снижение частоты ночных пробуждений из-за боли (87,9 % в сравнении с 82,7 %; $P = 0,0001$). В группе X + И отмечено выраженное снижение мышечного гипертонуса, ограничения подвижности, боли в покое и движении, чувствительных нарушений после применения исследуемого препарата. Общие оценки эффективности показали, что видимый ответ на лечение у пациентов, получавших комбинированную терапию, был сравнительно лучше, чем при монотерапии (94,8 % и 77,33 %).

И в группе X + И, и в группе И препарат для лечения острой БПО хорошо переносился. X + И показал лучшую переносимость, чем И, по показателю GATT. НЯ включали гастрит, боль в животе, лихорадку, простуду и головную боль. Ни одно из НЯ не было серьезным по своей природе.

Результаты настоящего исследования могут помочь принять решение о лечении острой фазы БПО в клинической практике. Дополнительные преимущества применения комбинации для лечения острой БПО заключаются в лучшем выполнении назначений по лечению и удобстве приема. В исследовании участвовали пациенты только с острой БПО, сопровождающейся мышечными спазмами, что является распространенной клинической проблемой, при которой требуется прервать порочный круг боль — спазм — боль [4]. Однако лечение X + И может быть полезно и при других типах острой боли, сопровождающейся мышечными спазмами, например, при напряжении мышц шеи, рук или ног. Оценить эту КФД при других показаниях можно в будущих исследованиях. Следует провести хорошо контролируемые исследования с достаточным размером выборки, чтобы подтвердить эффективность и безопасность КФД хлорзоксазона и ибупрофена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования дают основания полагать, что хлорзоксазон является полезным добавлением к ибупрофену для лечения острой боли в поясничной области в общей клинической практике. Комбинация фиксированной дозы показала себя эффективнее монотерапии ибупрофеном. Оба исследуемых препарата были безопасны и хорошо переносились в изученной выборке.



Литература

1. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. *Med Clin N Am*. 2014;98:777–89.
2. May S. Self-management of chronic low back pain and osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6 (4):199–209.
3. Dagenais S, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J*. 2008;8 (1):8–20.
4. Frydrych V. Skeletal Muscle Relaxants. Drug Class Review. 2016. <https://medicaid.utah.gov/pharmacy/ptcommittee/files/Criteria%20Review%20Documents/2016/2016.02%20Skeletal%20Muscle%20Relaxant%20Class%20Review.pdf>. Accessed on: 01 Oct, 2018.
5. Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166:480–92.
6. NICE guideline. Low back pain and sciatica in over 16 s: assessment and management. Published 30 NOV 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>. Accessed 01 Oct 2018.
7. Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P&T*. 2014;39 (6):427–35.
8. Kumar S, Rani S, Siwach R, Verma P. To compare the efficacy and safety of fixed dose combination of thiocholchicoside and aceclofenac versus chlorzoxazone, aceclofenac and paracetamol in patients with acute lower backache associated with muscle spasm. *Int J Appl Basic Med Res*. 2014;4 (2):101–5.
9. Vernon WO. A double-blind evaluation of parafon forte in the treatment of musculo-skeletal back conditions. *Curr Ther Res*. 1972;14 (12):801–6.
10. Scheiner JJ. Evaluation of a combined muscle relaxant-analgesic as an effective therapy for painful skeletal muscle spasm. *Curr Ther Res*. 1972;14 (4):168–77.
11. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res*. 1988;16:83–91.
12. SirdaludTernelin Asia-Pacific Study Group. Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasms. *Curr Ther Res*. 1998;59:13–22.
13. Scheiner JJ. Muscle relaxants: chlorzoxazone compared with diazepam (a double blind study). *Curr Therap Res*. 1976;19 (1):51–7.
14. Christensen S, Paluch E, Jayawardena S, Daniels S, Meeves S. Analgesic efficacy of a new immediate-release/ extended-release formulation of ibuprofen: results from single- and multiple-dose postsurgical dental pain studies. *Clin Pharmacol Drug Devel*. 2017;6 (3):302–12.
15. Moore N, Van Ganse E, Le Parc J-M, et al. The PAIN Study (Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen New Tolerability study): a large-scale randomized clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. *Clin Drug Invest*. 1999;18:89–98.
16. Le Parc JM, Van Ganse E, Moore N, Wall R, Schneid H, Verrière F. Comparative tolerability of paracetamol, aspirin and ibuprofen for short-term analgesia in patients with musculoskeletal conditions: results in 4291 patients. *Clin Rheumatol*. 2002;21:28–31.
17. Singla N, Hunsinger M, Chang PD, et al. Assay sensitivity of pain intensity versus pain relief in acute pain clinical trials: ACTTION systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2015;16 (8):683–91.
18. Heikkilä S, Viitanen JV, Kautiainen H, Kauppi M. Sensitivity to change of mobility tests; effect of short term intensive physiotherapy and exercise on spinal, hip, and shoulder measurements in spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 2000;27 (5):1251–6.
19. Dreiser RL, Marty M, Ionescu E, Gold M, Liu JH. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12.5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Thera*. 2003;41 (9):375–85.
20. Chou R, Huffman LH. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2007;147:505–14.
21. Gready DM. Parafon forte versus Robaxial in skeletal muscle disorders: a double blind study. *Curr Ther Res*. 1976;20 (5):666–73.
22. Ostojic P, Radunovic G, Lazovic M, Tomanovic-Vujadinovic S. Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: a randomized open label multicenter clinical study. *Acta Reumatol Port*. 2017;42:18–25.
23. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1028–34.
24. Salo DF, Lavery R, Varma V, Goldberg J, Shapiro T, Kenwood A. A randomized, clinical trial comparing oral celecoxib 200 mg, celecoxib 400 mg, and ibuprofen 600 mg for acute pain. *Acad Emerg Med*. 2003;10:22–30.
25. Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. A Randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics*. 2007;119 (3):56.
26. Turturro MA, Frater CR, D'Amico FJ. Cyclobenzaprine with ibuprofen versus ibuprofen alone in acute myofascial strain: a randomized, double-blind clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2003;41 (6):818–26.

МУСЛАКСИН®

Муслаксин® способ применения и дозы¹

Болевой синдром в нижней части спины, обусловленный мышечным напряжением и спазмом у взрослых пациентов старше 18 лет

Принимать по **1 таблетке** не более 3 раз в сутки с интервалом не менее 4 часов.
Максимальная разовая доза: **1 таблетка** 400 мг + 500 мг.
Максимальная суточная доза: **3 таблетки** 400 мг + 500 мг.



ОТКРЫТОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ ХЛОРЗОКСАЗОНА И ИБУПРОФЕНА С МОНОТЕРАПИЕЙ ИБУПРОФЕНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ БОЛЬЮ В ПОЯСНИЧНОЙ ОБЛАСТИ².



406 пациентов в возрасте от **18** до **80** лет.



Острая боль в поясничной области с клинически подтвержденным мышечным спазмом.



Группа Хлорзоксазон **500** мг + Ибупрофен **400** мг, **203** пациента, **3** раза в день.



Группа Ибупрофен **400** мг, **203** пациента, **3** раза в день.



В группе Хлз+Ибуп.наблюдалось выраженное снижение боли по шкале ВАШ **в 4,6 раза** к **7** дню терапии по сравнению с исходным уровнем



В группе Хлз+Ибуп. к **7** дню терапии отмечено заметное уменьшение:

- покальвания с **13,3%** до **1,48%**,
- онемения с **28,57** до **1,48%**,
- отсутствие парестезий.



94,08% пациентов в группе Хлз+Ибуп. достигли отличного или хорошего ответа на лечение к **7** дню.



96,05% пациентов отметили переносимость от отличной до хорошей



У **70,4%** пациентов в группе Хлз.+Ибуп. наблюдалось улучшение FFD³



У **87,9%** пациентов в группе Хлз.+Ибуп. уменьшилось количество ночных пробуждений из-за боли



Снижение гипермиотонии, ограничения подвижности, боли в покое и движении было более значимо в группе Хлз+Ибуп.

Переносимость терапии была лучше в группе Хлз+Ибуп.по сравнению с монотерапией. Отмечена более высокая эффективность комбинации Хлз+Ибуп. по сравнению с монотерапией при лечении острой боли в поясничной области.

- 1 - Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Муслаксин® ЛП-№(001956)-(РГ-RU) от 14.03.2023.
- 2 - Patel HD, et al. Efficacy and Safety of Combination of NSAIDs and Muscle Relaxants in the Management of Acute Low Back Pain. Pain Ther. 2019;8(1):121-132. doi: 10.1007/s40122-019-0112-6.
- 3 - Изменение расстояния при выполнении теста «пальцы – пол» (Finger-to-Floor Distance, FFD)
- 4 - Хлз+Ибуп. – Хлорзоксазон+Ибупрофен.



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ВМЕСТЕ УВИДИМ ЦЕЛОЕ

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



ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ



ЭКОЛОГИЯ МОЗГА

Нуклеотиды в сочетании с витамином В₁₂ в сравнении с витаминами комплекса В при боли в поясничной области: исследование NUBES

Реферативный перевод

Источник: J Pain Res. 2020; 13: 2531–2541, doi: 10.2147/JPR. S277024

Marco Antonio Naslausky Mibielli, Carlos Pereira Nunes, Henrique Goldberg, Luiz Buchman, Lisa Oliveira, Spyros G E Meztis и соавт.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в поясничной области (БПО) — очень распространенное состояние, возникающее из-за напряжения или растяжения мышц/связок поясничной области и описываемое как боль, мышечное напряжение или скованность в области ниже границы ребер и выше нижних ягодичных складок с сопутствующей болью в ногах или без [1]. БПО часто связана с травмами, резкими движениями или неправильной механикой тела; по оценкам, 84 % населения испытывает это состояние хотя бы один раз во взрослой жизни [2]. До 90 % случаев БПО — неспецифические, и боль проявляется в отсутствие видимых патоанатомических причин [3, 4]. БПО классифицируют по длительности как острую (длящуюся до 4 недель), подострую (длящуюся от 4 до 12 недель) и хроническую (длящуюся 12 недель и больше) [5].

Способствующие факторы БПО включают возраст — наибольшая частота наблюдается на третьем десятилетии жизни, а общая распространенность повышается до возраста 60–65 лет; а также уровень образования, психосоциальный статус, удовлетворенность работой, занятость и ожирение [6]. Хотя часто это состояние разрешается самопроизвольно и не требует активного медикаментозного лечения, БПО — одна из самых распространенных причин обращения к терапевту во всем мире, ведущая

к значительной прямой и косвенной экономической нагрузке на уровне индивидуума, семьи, сообщества, отрасли и правительства [1, 6, 7].

Лечение направлено на облегчение БПО и поддержание функции, и включает фармакологические и нефармакологические средства [4]. Распространенные фармакологические методы облегчения БПО включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетаминофен, трамадол, мышечные релаксанты и антидепрессанты. Однако эти вещества могут вызвать тяжелые нежелательные явления (НЯ) [8].

Данные из предыдущих поисковых клинических исследований, в которых применялось сочетание нуклеотидов и витамина В12 или сочетание витаминов (В1, В6 и В12), показали улучшение симптомов и функции у пациентов, получавших лечение в связи с болезненными состояниями, такими как невралгия, проявления невропатической боли, БПО и боль, связанная с остеоартритом [9–14].

Целью данного исследования было сравнение клинической переносимости и эффективности комбинации уридинтрифосфата, цитидинмонофосфата и гидроксокобаламина с комбинацией тиамина нитрата, пиридоксина гидрохлорида и цианокобаламина у пациентов с БПО в течение 60-дневного периода лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

План исследования

Это двойное слепое, рандомизированное, проспективное исследование в параллельных группах было проведено на базе медицинской школы UNIFESO и ее госпиталя в Рио-де-Жанейро, Бразилия, с апреля 2016 по март 2017 г.

Основной целью исследования была оценка переносимости препаратов для облегчения БПО. Дополнительной целью была оценка эффективности способов лечения БПО.

Это исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под идентификационным номером NCT 02640417.

Выборка пациентов

В исследование включали пациентов, соответствующих следующим критериям: любой пол, возраст ≥ 18 лет, клинические проявления острой БПО длительностью ≤ 3 дней с даты скрининга, с функциональными изменениями и без, средней тяжести, определяемой как оценка по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли 20–80 мм.

Основными критериями исключения были: аллергия или гиперчувствительность к любому компоненту исследуемых препаратов; необходимость в хирургическом лечении; сопутствующее лечение другими обезболивающими препаратами; клинически значимые лабораторные отклонения; язва желудка или 12-перстной кишки; желудочно-кишечное или другое кровотечение, кровоизлияние в мозг; для женщин — беременность, кормление грудью или отказ от использования приемлемых способов контрацепции при наличии способности к деторождению; и любые заболевания или состояния, при которых пациент становится неспособным участвовать в исследовании.

Дизайн исследования

Лечение пациентов проводилось амбулаторно. Лечение включало три визита: визит перед лечением, визит 2 (через 30 дней лечения) и визит 3 (через 60 дней лечения). При каждом визите проводился клинический осмотр и оценка показателей жизнедеятельности, лабораторные исследования, оценка боли в спине и функции. Эти методы включали: ВАШ 100 мм (от 0 = «боли нет» до 100 = «максимальная интенсивность боли»); анкету Роланда Морриса для оценки боли в поясничной области и нетрудоспособности (RMQ) из 24 пунктов для оценки влияния БПО на функциональные показатели. По каждому положительному пункту присваивалась оценка 1, таким образом, общая оценка могла быть от 0 до 24 баллов, более высокая оценка соответству-

ет большей степени нетрудоспособности, связанной с болью [15, 16]. Также использовали оценку расстояния от пальцев до пола (РПП), при которой пациента просили поставить стопы на пол и нагнуться вперед как можно ниже с вытянутыми руками, после чего измеряли расстояние между средним пальцем и полом в сантиметрах. Во время каждого визита в рамках исследования пациентов просили оценить свою боль в целом по шкале от 1 до 10 баллов (1 балл = наихудшая оценка и 10 баллов = наилучшая оценка). Исследователь также оценивал общее состояние пациента по шкале 1–10 баллов (1 балл = наихудшая оценка и 10 баллов = наилучшая оценка) при каждом визите.

При окончательном визите в рамках исследования исследователь также оценивал общую эффективность и переносимость лечения по 4-уровневой шкале (слабая, приемлемая, хорошая или очень хорошая). На протяжении исследования наблюдали за НЯ и соблюдением рекомендаций. Исследование было слепым для пациентов и исследователей. Использовалась уникальная упаковка и маркировка препаратов исследования без идентификации назначенного исследуемого препарата. Для рандомизации в группы использовалось программное обеспечение для случайного распределения. Рандомизацию выполняли последовательно в двух группах, блоками по 10, с соотношением между группами лечения 1: 1.

Исследуемые препараты

Пациентов рандомизировали в порядке обращения в исследовательский центр в одну из двух групп лечения. Группа А получала капсулы, содержащие активный препарат: 1,5 мг тринатриевой соли уридина трифосфата (эквивалент 0,665 мг уридина) + 2,5 мг динатриевой соли цитидина монофосфата (эквивалент 1,656 мг цитидина) + 1000 мкг гидроксокобаламина (Этна®, Laboratório Gross, Рио-де-Жанейро, Бразилия). Группа В получала таблетки в оболочке, содержавшие активный препарат: 100 мг тиамин + 100 мг пиридоксин + 5000 мкг цианокобаламина (Цитоневрин®, Merck, Рио-де-Жанейро, Бразилия).

Статистический анализ

Для анализа данных использовали программное обеспечение GraphPad Prism версии 8.4.3 для Windows (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов

В отборе участвовали 1073 пациента, 436 не соответствовали критериям включения и были исключены. 634 пациентов рандомизировали: 317 в группу А и 317 в группу В.

Исходные характеристики пациентов

Демографические и исходные характеристики исследуемой выборки представлены в Табл. 1. Демографические и клинические данные на исходном уровне были сравнимы между группами лечения (за исключением среднего диастолического артериального давления, которое было выше в группе А, и более высокого числа пациентов с предыдущими эпизодами боли в поясничной области в группе А).

Безопасность

В период лечения 75 (24 %) пациентов в группе А и 105 (33 %) в группе В сообщили о НЯ. Хотя процент пациентов в выборке для оценки безопасности с зарегистрированными НЯ был выше в группе В, различие между группами не достигло статистической значимости (P = 0,21).

Всего за период лечения зарегистрировано 374 НЯ, из них 133 (35,6 %) возникли в группе А и 241 (65,4 %) в группе В. Оценка распределения количества НЯ на пациента в период исследуемого лечения показала большее число пациентов в группе В с двумя или более НЯ ($\chi^2 = 17,04$; df = 4; P = 0,002). О серьезных НЯ не сообщалось. Сообщалось о двух тяжелых НЯ (рвота, головная боль) в группе А и 13 тяжелых НЯ в группе В: головная боль (n = 3), гипокалиемия (n = 2), тошнота (n = 2), приливы жара (n = 2), мышечные судороги (n = 1),

мышечная слабость (n = 1), потеря аппетита (n = 1) и рвота (n = 1). Как минимум одно НЯ, возможно или вероятно связанное с исследуемыми препаратами, зарегистрировано у 17 (5,4 %) пациентов в группе А и 38 (12 %) в группе В; несмотря на это числовое различие, различие между группами не было статистически значимым (P = 0,13).

В группе А ни одно из НЯ не привело к прекращению лечения, тогда как в группе В у 24 пациентов зарегистрировано как минимум одно НЯ, приведшее к прекращению лечения, что было статистически значимым различием между группами ($\chi^2 = 24,86$; df = 1; P < 0,0001). Эти НЯ включали: гипокалиемию (n = 5); тошноту (n = 3); мышечные судороги, головную боль, гиперурикемию, потерю аппетита, генерализованный зуд и вертиго (n = 2); а также прогрессирующее онемение кистей, изменение тактильной чувствительности рук, мышечные спазмы, дискомфорт в брюшной полости, дискомфорт в желудке, онемение лица, онемение кистей, ощущение покалывания в верхних конечностях, ощущение покалывания в лице, мышечную слабость, подагру, гипертензию, бессонницу, сердцебиения, полиурию, парестезию кистей, зуд и зуд верхних конечностей (n = 1) (у одного пациента могло быть больше 1 НЯ).

ВАШ для оценки боли

Исходные оценки боли по ВАШ составили 51,4 мм ($\pm 11,4$; 95 % ДИ: 50,2, 52,7) в группе А и 52,6 мм ($\pm 11,3$;

Таблица 1. Характеристики пациентов на исходном уровне (n = 634)

| Переменные | Группа А (n = 317) | Группа В (n = 317) | Всего (n = 634) |
|---|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Возраст (лет), среднее (СО) | 42,5 (11,0) | 40,98 (9,8) | 41,7 (10,5) |
| Пол, n (%) | | | |
| Мужчины | 191 (60,3) | 178 (56,2) | 369 (58,2) |
| Женщины | 126 (39,7) | 139 (43,8) | 265 (41,8) |
| Этническая принадлежность, n (%) | | | |
| Азиаты | 3 (0,9) | 5 (1,6) | 8 (1,3) |
| Белые | 131 (41,3) | 143 (45,1) | 274 (43,2) |
| Чернокожие | 59 (18,6) | 66 (20,8) | 125 (19,7) |
| Мулаты | 124 (39,1) | 103 (32,5) | 227 (35,8) |
| Индекс массы тела (кг/м ²), среднее (СО) | 25,7 (3,2) | 25,7 (3) | 25,7 (3,1) |
| Рост (см), среднее (СО) | 169,6 (9,1) | 168,9 (8,5) | 169,3 (8,8) |
| Вес (кг), среднее (СО) | 74,5 (13,7) | 73,5 (12,4) | 74,0 (13,1) |
| Частота сердечных сокращений (уд/мин), среднее (СО) | 69,2 (5,6) | 69,2 (6,2) | 69,2 (5,9) |
| Частота дыхания (в мин.), среднее (СО) | 15,5 (2,04) | 15,4 (2,2) | 15,5 (2,1) |
| Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), среднее (СО) | 122,7 (8,0) | 121,7 (7,8) | 122,2 (7,9) |
| Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), среднее (СО) | 78,4 (8,5) | 77,0 (8,9) | 77,7 (8,7) |

Примечания: Группа А: пациенты, получавшие уридин, цитидин и витамин В₁₂. Группа В: пациенты, получавшие лечение витаминами В₁, В₆ и В₁₂.

Сокращения: уд/мин — ударов в минуту; мм рт. ст. — миллиметры ртутного столба.

Показатели ВАШ

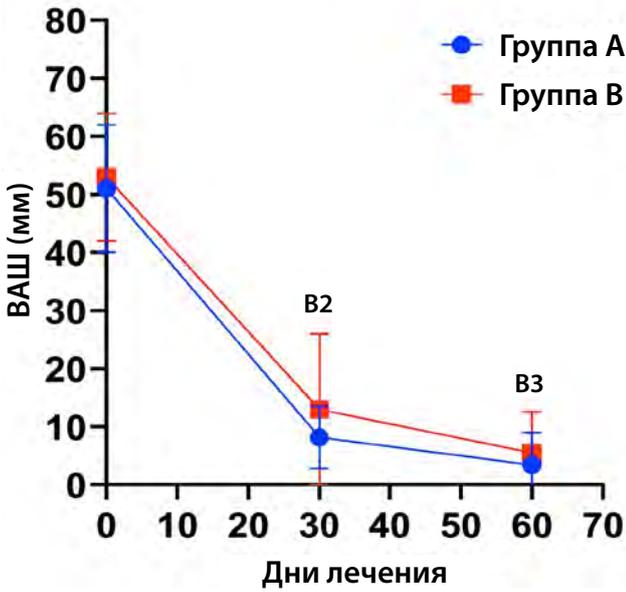


Рис. 1. Средние оценки боли по визуальной аналоговой шкале в группах лечения А и В.

Примечания: Группа А: пациенты, получавшие уридин, цитидин и витамин В₁₂. Группа В: пациенты, получавшие лечение витаминами В₁, В₆ и В₁₂.

Сокращения: ВАШ — визуальная аналоговая шкала; В2 — визит 2 (через 30 дней лечения); В3 — визит 3 (через 60 дней лечения).

95 % ДИ: 51,4, 53,9) в группе В. Средние оценки по ВАШ при каждом визите показаны на Рис. 1. Средние оценки боли по ВАШ во время 2 визита составили 8,2 мм ± 9,4 (95 % ДИ: 7,1, 9,2) в группе А, со средним отличием от значения до лечения 43,3 (95 % ДИ: 41,5, 45,1; P < 0,0001), тогда как в группе В средние оценки по ВАШ во время визита 2 были 12,6 мм ± 13,2 (95 % ДИ: 11,2, 14,1), со средним отличием от значения до лечения 39,96 (95 % ДИ: 37,8, 42,16; P < 0,0001). Во время визита 2 среднее различие оценок по ВАШ

у пациентов в группе А было выше, чем в группе В (-4,5; 95 % ДИ: -7,2, -1,8; P < 0,0001).

Во время визита 3 средние оценки боли по ВАШ в группе А дополнительно снизились до 3,4 мм ± 5,6 (95 % ДИ: 2,7, 4,0) в группе А, со средним различием по сравнению со значениями до лечения 48,1 (95 % ДИ: 46,3, 49,9) и 5,5 ± 7,1 (95 % ДИ: 4,7, 6,4) в группе В, снижение по сравнению со значениями до лечения было статистически значимым (P < 0,0001) как в группе А, так и в группе В. Во время визита 3 при сравнении степени снижения оценок по ВАШ относительно исходных значений до лечения среднее различие было выше в группе А (-2,1; 95 % ДИ: -3,7, -0,6; P = 0,002).

РПП

Среднее РПП до лечения было 28,1 см (± 7,4; 95 % ДИ: 27,3, 28,9) в группе А и 27,3 мм (± 7,5; 95 % ДИ: 26,5, 28,1) в группе В. У всех пациентов, получавших лечение, отмечено улучшение ≥ 3 см в параметре РПП во время визита 3 по сравнению со значениями до лечения (табл. 2). Изменение РПП по сравнению со значением до лечения было статистически значимым (P < 0,001) в обеих группах через 30 (визит 2) и 60 дней (визит 3).

Анкета Роланда-Морриса (RMQ)

Оценки по RMQ до лечения были 14,2 (±3,6; 95 % ДИ: 13,8, 14,6) в группе А и 13,4 мм (± 3,8; 95 % ДИ: 13,0, 13,8). Во время визита 3 у 287 (98,9 %) пациентов в группе А и 265 (97,8 %) в группе В отмечено улучшение ≥5 баллов по оценке RMQ. Средние оценки во время визита 2 были 2,3 балла (±3,0; 95 % ДИ: 1,9, 2,6) в группе А, со средним различием по сравнению со значениями до лечения 11,9 (95 % ДИ: 11,3, 12,5) и 3,3 (±3,8; 95 % ДИ: 2,9, 3,7) в группе А, со средним

Таблица 2. Изменения расстояния от пальцев до пола (РПП) во время лечения (выборка с назначенным лечением).

| Группа лечения / визиты | Среднее РПП (СО) | Среднее различие (95 %ДИ) | Значение P _b |
|---------------------------|------------------|---------------------------|-------------------------|
| Группа А (n = 289) | | | |
| До лечения | 28,1 (7,4) | | |
| Визит 2 | 17,4 (8,0) | 10,7 (9,8, 11,7) | <0,0001 |
| Визит 3 | 13,5 (7,7) | 14,6 (13,5, 15,8) | <0,0001 |
| Группа В (n = 269) | | | |
| До лечения | 27,3 (7,5) | | |
| Визит 2 | 14,5 (8,2) | 12,8 (11,7, 13,9) | <0,0001 |
| Визит 3 | 9,6 (6,2) | 17,7 (16,6, 18,9) | <0,0001 |

Примечания: Группа А: пациенты, получавшие уридин, цитидин и витамин В₁₂. Группа В: пациенты, получавшие витамины В₁, В₆ и В₁₂. а — от значений до лечения; b — критерий множественных сравнений Тьюки.

Сокращения: РПП — расстояние от пальцев до пола (см).

различием по сравнению со значениями до лечения 10,1 баллов (95 % ДИ: 9,5, 10,8).

Более высокая оценка улучшения во время визита 3 наблюдалась в обеих группах лечения, в группе А средняя оценка составила $0,9 \pm 1,8$ (95 % ДИ: 0,7, 1,1) и в группе В средняя оценка составила $1,3 \pm 2,3$ (95 % ДИ: 1,1, 1,6). Среднее различие оценок по сравнению с исходными во время визита 3 составило 12,8 баллов (95 % ДИ: 12,1, 13,6) в группе А и 12,1 балл (95 % ДИ: 11,4, 12,7) в группе В.

Улучшение оценок в каждой группе лечения было статистически значимым ($P < 0,001$) во время визита 2 и визита 3 по сравнению с оценками до лечения в обеих группах. При сравнении оценок между группами лечения обнаружено более выраженное снижение оценки RMQ в группе А во время визита 2 ($P = 0,005$), но не во время визита 3 ($P = 0,09$) по сравнению с оценками в группе В (рис. 2).

Общая оценка боли пациентами

Общая оценка боли до лечения была сравнима между группами ($\chi^2 = 2,9$; $df = 3$; $P = 0,96$). Во время визитов 2 и 3 данная оценка улучшилась в каждой из групп лечения ($P < 0,0001$ для обеих групп) без статистически значимого различия между группами лечения в проценте пациентов с улучшением ($P = 0,06$ во время визита 2 и $P = 0,54$ во время визита 3).

Оценка общего состояния врачом

Общие оценки врача перед лечением были сравнимы между группами ($P = 0,72$). Во время визитов 2 и 3 данная оценка улучшилась в каждой из групп лечения ($P < 0,0001$ для обеих групп) без статистически значимого различия между группами лечения в проценте пациентов с улучшением ($P = 0,06$ во время визита 2 и $P = 0,33$ во время визита 3).

Оценка общей эффективности и переносимости лечения

Общая оценка врачом эффективности и переносимости была сравнимой в обеих группах лечения. В целом, подавляющее большинство исследователей оценили эффективность как хорошую или очень хорошую: 94 % в группе А и 90 % в группе В ($P = 0,36$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено сравнительное исследование сочетания нуклеотидов + витамина В₁₂ и сочетания витаминов В₁, В₆ и В₁₂ на протяжении 60-дневного периода лечения у пациентов с БПО. Два вида лечения были сравнимы по оценке безопасности (основная конечная точка исследования) на основании частоты НЯ среди пациентов, получавших лечение. Однако число НЯ на пациента было значительно выше в группе,

получавшей сочетание В₁, В₆ и В₁₂, и только в группе комбинации витаминов В были случаи прекращения лечения из-за НЯ. О серьезных НЯ в период лечения не сообщалось.

В предыдущих исследованиях в меньшей выборке, проводившихся для оценки этого сочетания препаратов, использовались более короткие периоды лечения до 30 дней [9–13], однако более длительный период в настоящем исследовании, по-видимому, не привел к повышению частоты НЯ. Если сравнить результаты настоящего исследования с результатами исследования Goldberg и соавт., общая частота НЯ в этом исследовании у 200 пациентов, получавших сочетание нуклеотид + витамин В₁₂ в течение 30 дней лечения, составила 19 %, тогда как общая частота НЯ среди пациентов, получавших то же лечение в настоящем исследовании в течение 60 дней, составила 24 % ($P = 0,49$) [13].

НЯ, наблюдавшиеся во время исследования, согласовались с известными данными о безопасности обеих схем лечения; не описанных ранее НЯ, связанных с лечением, не выявлено ни в одной из групп. Желудочно-кишечные НЯ были самыми распространенными в обеих группах, что согласуется с описанным профилем НЯ в предыдущих исследованиях, где применялось это сочетание. Известные побочные явления, связанные с введением витамина В₁₂, включают аллергические реакции гиперчувствительности с высыпаниями на коже, сыпью и зудом, также описаны гипокалиемия, лихорадка, озноб, приливы жара, головокружение, плохое самочувствие и тремор [17, 18]. Ранее описанные побочные явления тиамин включают изменения кожи (изменение цвета, крапивница, зуд), гипергидроз, беспокойство и желудочно-кишечные симптомы, в частности, тошноту. Известные побочные явления пиридоксина включают желудочно-кишечные симптомы, онемение и покалывание, головную боль, сонливость и повреждения чувствительных нервов (после длительного применения в высоких дозах) [18].

В настоящем исследовании в обеих группах лечения отмечено значительное улучшение всех показателей оценки БПО по сравнению с состоянием до лечения. Оценки боли по ВАШ значительно снизились через 30 дней лечения в обеих группах, причем в группе А снижение было более выраженным, чем в группе В, хотя это межгрупповое различие не наблюдалось после 60 дней лечения. Снижение интенсивности боли при оценке по ВАШ, наблюдавшееся при 2 визите, сохранилось при 3 визите, когда отмечено еще большее значительное снижение. Оценка по RMQ показала значительное улучшение функции на протяжении всего периода лече-

ния, при этом более выраженное снижение оценок наблюдалось у пациентов, получавших сочетание нуклеотидов + витамина В12. Положительное влияние на подвижность (РПП) после 30 дней лечения сохранялось или еще усиливалось через 60 дней лечения в обеих группах. Это же наблюдалось для интенсивности боли, оценок по ВАШ и RMQ. Общие оценки пациента и исследователя также значительно улучшились на протяжении периода лечения. Эти наблюдения говорят в пользу продолжения лечения пациентов с БПО до 60 дней.

Применение нуклеотидов и витамина В12 для облегчения БПО и других болевых синдромов было предметом многих исследований, и они дали многообещающие результаты [10, 13, 19]. У пациентов с компрессионной невралгией, связанной с дегенеративными ортопедическими изменениями тазобедренного сустава и позвоночника, лечение сочетанием нуклеотидов и витамина В12 привело к значительному облегчению боли и повышению функциональности [10]. В исследовании, в котором оценивалось применение сочетания нуклеотидов и витамина В12 у пациентов с алкогольной полиневропатией, описано облегчение боли и улучшение двигательной координации после внутримы-

шечной инъекции комбинации в течение 6 дней с последующим 30-дневным приемом внутрь [11]. В предыдущем исследовании периферических невропатий, в том числе БПО, применялось то же сочетание нуклеотидов и витамина В12, как и в настоящем исследовании, и показало себя эффективнее монотерапии В12 для облегчения боли при оценке по ВАШ 100 мм в течение 30-дневного периода лечения [13].

Хотя пиримидиновые нуклеотиды цитидин и уридин не обладают прямым обезболивающим или противовоспалительным действием, их вклад в облегчение симптомов при состояниях, затрагивающих периферическую нервную систему, очевиден из доклинических исследований с экспериментально индуцированными повреждениями нервов. В экспериментах на животных с размождением введение нуклеотидов ускоряло восстановление как аксонов, так и миелиновых оболочек регенерирующих нервных волокон, с повышением скорости проведения по нервному волокну [20–22]. Результаты дальнейших доклинических исследований показали повышение скорости проведения по нервам, повышение содержания нейрональных белковых микрофиламентов, повышение площади поверх-

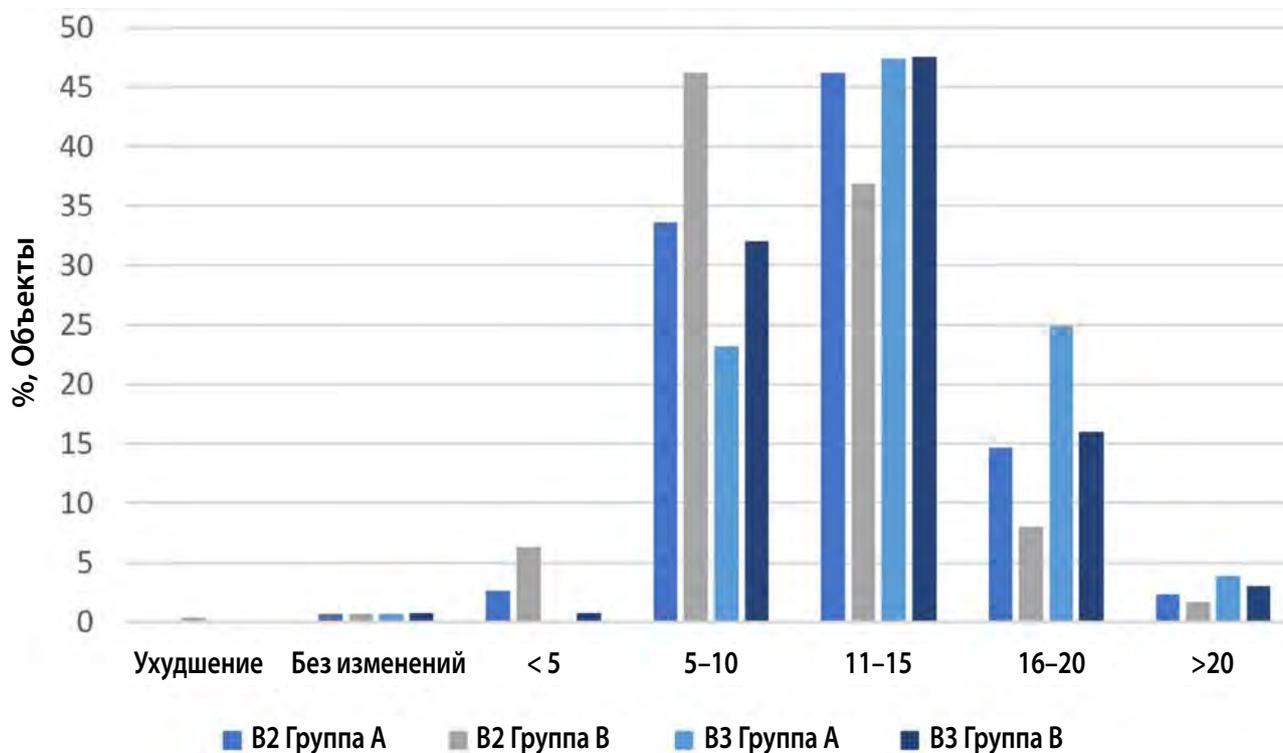


Рис. 2. Распределение изменений оценок RMQ по сравнению с данными до лечения во время визитов 2 и 3.

Примечания: график, отображающий процент пациентов в каждой группе с ухудшением, отсутствием изменений и улучшением (по категориям <5, 5–10 баллов, 11–15 баллов, 16–20 баллов и >20 баллов).

Сокращения: RMQ — анкета Роланда-Морриса; В2 — визит 2 (через 30 дней лечения); В3 — визит 3 (через 60 дней лечения).

ности и толщины миелина аксонов и повышение содержания фосфолипидов в мембране нервных клеток. Позднее Chavushyan и соавт. сообщили об усиленных возбуждающих и тормозных реакциях у крыс после размождения седалищного нерва при применении того же сочетания нуклеотидов и В₁₂, как в настоящем исследовании, с восстановлением двигательной и чувствительной функции по сравнению с неповрежденными конечностями через 30 дней лечения [24].

«Путь спасения» — путь, в котором нуклеотиды синтезируются из промежуточных продуктов в пути разложения нуклеотидов. Цитидин и уридин поглощаются клетками, и цитидин дезаминируется до уридина. Уридин фосфорилируется с образованием урациловых нуклеотидов под действием уридинкиназы, монофосфаткиназы, специфической для уридинмонофосфата (УМФ), цитидинмонофосфата (ЦМФ) и дезоксицитидинмонофосфата (дЦМФ) — и неспецифической нуклеозиддифосфокиназы. Уридинтрифосфат (УТФ), синтезированный по «пути спасения», может преимущественно использоваться для синтеза РНК в клеточных ядрах и может способствовать поступлению свободного УТФ в цитозоль, в дополнение к пути синтеза *de novo*. Свободный УТФ может запасаться в гранулах или высвободиться, чтобы действовать на пиримидиновые рецепторы на клеточной поверхности [25].

Механизмы, лежащие в основе терапевтических эффектов, наблюдаемых после введения уридина и цитидина, по-видимому, обусловлены влиянием нуклеотидов на пуриновые Р2У рецепторы Р2У1 и Р2У2, что, в свою очередь, опосредует индуцированное нуклеотидами возбуждение чувствительных нейронов посредством ингибирования потенциал-зависимых калиевых каналов семейства Kv7 посредством повышения концентрации внутриклеточного Ca²⁺, наряду с активацией ванилоидных рецепторов TRPV1 в ганглиях дорсальных корешков посредством активации протеинкиназы С [26]. Кроме того, показано, что пуриновые нуклеотиды индуцируют активацию постсинаптических адренорецепторов α1AR, которые участвуют в регуляции синаптической передачи, пластичности и двигательной активности [27].

В обоих предыдущих исследованиях сочетания нуклеотидов и витамина В₁₂ с использованием монотерапии витамином В₁₂ в качестве контроля описано уменьшение боли и улучшение функции в контрольной группе [10, 13], что подчеркивает важность витамина В₁₂ в составе. Монотерапию витамином В₁₂ внутримышечно оценивали Mauro и соавт. у пациентов с БПО вследствие люмбаго; они сообщили, что после 2-недельного лечения с по-

мощью инъекций витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг раз в сутки наблюдалось значительное снижение боли и нетрудоспособности, статистически большее, чем в группе плацебо [28]. Витамин В₁₂ также показал свою клиническую эффективность для лечения диабетической невропатии в форме облегчения боли, парестезии, соматосенсорных и вегетативных симптомов, а также улучшения скорости проведения по нервам [29–31].

В нервной системе витамин В₁₂ играет необходимую роль в синтезе миелина, метаболизме и регенерации нервов. Доклинические исследования на крысах показали, что витамин В₁₂ воздействует на ноцицепцию и болевую реакцию с ускоренным восстановлением вызванного потенциала действия мышц и дозозависимым снижением тактильной аллодинии [32–34]. Предложенные механизмы действия витамина В₁₂ при облегчении боли включают стимуляцию регенерации и/или ремиелинизации нервов за счет накопления экзогенного В₁₂ [28]; избирательную блокаду проведения по чувствительным нервам [35], стимуляцию синтеза белка, необходимого для регенерации нервов, за счет активации генной транскрипции [36].

Витамины В₁, В₆ и В₁₂ относятся к семейству нейротропных витаминов В, играющих важные роли в поддержании функции нервной системы, и их недостаточность может привести к нарушениям периферической нервной системы [37]. Кроме того, данные как доклинических, так и клинических исследований показали, что сочетание этих витаминов В эффективно для лечения невропатической боли и симптомов невропатических состояний, даже в отсутствие их недостаточности [14, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение интенсивности боли (ВАШ) через 30 дней лечения было более выраженным в группе нуклеотидов + витамина В₁₂ и эквивалентным между группами через 60 дней лечения. Хотя в группе В процент пациентов с НЯ был выше, это различие не достигло статистической значимости. Однако, > 60 % всех НЯ возникло в группе В, в ней было больше участников с двумя или более НЯ, возникшими во время лечения, и НЯ, приведшие к прекращению лечения, возникли только в группе лечения комбинацией витаминов В. Улучшение показателей эффективности — RMQ и РПП — наблюдалось в обеих группах. Дополнительное облегчение боли, улучшение подвижности и функции, наблюдавшиеся на завершающем визите в рамках исследования, говорит в пользу необходимости продолжения лечения пациентов с БПО до 60 дней.



1. Golob AL, Wipf JE. Low back pain. *Med Clin North Am.* 2014;98 (3):405–428. doi: 10.1016/j.mcna.2014.01.003 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Hoy D, Brooks P, Blyth F, et al. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:769–781. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ.* 2006;332:1430–1434. doi: 10.1136/bmj.332.7555.1430 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet.* 2017;389 (10070):736–747. doi: 10.1016/S0140–6736 (16) 30970–9 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Chou R. Low Back Pain. *Ann Intern Med.* 2014;160 (11):ITC6–1. doi: 10.7326/0003-4819-160-11-201406030-01006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. *Med Clin North Am.* 2014; 98 (4): 777–789. doi: 10.1016/j.mcna.2014.03.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Steenstra IA, Verbeek JH, Heymans MW, et al. Prognostic factors for duration of sick leave in patients sick listed with acute low back pain: a systematic review of the literature. *Occup Environ Med.* 2005;62 (12):851–860. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an american college of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166 (7):480–492. doi: 10.7326/M16–2458 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Mibielli MA, Diamante B, Cohen JC, et al. Safety and efficacy of a B-vitamin combination in the treatment of osteoarthritis-related pain. *Rev Bras Med.* 2007;64 (1/2):36–41. [Google Scholar]
10. Goldberg H, Scussel AR Jr, Cohen JC, et al. Neural compression-induced neuralgias: clinical evaluation of the effect of nucleotides associated with vitamin B12. *Rev Bras Med.* 2009;66 (11):380–385. [Google Scholar]
11. Nunes CP, Scussel AB Jr, Goldberg H, et al. Alcoholic polyneuropathy: clinical assessment of treatment outcomes following therapy with nucleotides and vitamin B12. *Res Neurol.* 2013;16. [Google Scholar]
12. Mibielli MA, Nunes CP, Scussel AB Jr, et al. Symptomatic improvement in an acute, non-traumatic spine pain model with a combination of uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin. *PST.* 2014;2 (1):6–10. [Google Scholar]
13. Goldberg H, Mibielli MA, Nunes CP, et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J Pain Res.* 2017;10:397–404. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Hakim M, Kurniani N, Pinzon R, et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: A 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian J Med Sci.* 2018;9 (1):32–39. doi: 10.3126/ajms.v9i1.18510 [CrossRef] [Google Scholar]
15. Nusbaum L, Natour J, Ferraz M, Goldenberg J. Translation, adaptation and validation of the Roland-Morris questionnaire — Brazil Roland-Morris. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34 (2):203–210. doi: 10.1590/S0100-879X2001000200007 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine.* 1983;8 (2):141–144. doi: 10.1097/00007632-198303000-00004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Uhl W, Nolting A, Golor G, et al. Safety of hydroxocobalamin in healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled study. *Clin Toxicol.* 2006;44 ((sup1)): 17–28. doi: 10.1080/15563650600811755 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Brayfield A, Ed. Martindale: The Complete Drug Reference. 39th ed London: Pharmaceutical Press; 2017. [Google Scholar]
19. Serra JP, Veciana MG, Bordas LB. Efectos terapeuticos de una asociacion de C. M. P., U. T. P., y vitamina B12 en cincuenta casos de neuropatias perifericas. *N Engl J Med.* 1972;VI (64):1–7. [Google Scholar]
20. Wattig B, Heydenreich F, Schalow G, et al. Nucleotide beschleunigen die nerve regeneration. *Z Klin Med.* 1991;46:1371–1373. [Google Scholar]
21. Wattig B, Schalow G, Heydenreich F, et al. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. Electrophysiologic and morphometric investigations. *Arzneimittel-Forschung.* 1992;42 ((II) 9):1075–1078. [PubMed] [Google Scholar]
22. Wattig B, Schalow G, Madauss M, et al. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides — electroneurophysiological and morphometrical investigations. *Acta Histochem.* 1992; (Suppl — Band XLII; S): 333–339. [PubMed] [Google Scholar]
23. Wurtman RJ, Ulus IH, Cansev M, et al. Synaptic proteins and phospholipids are increased in the gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Res.* 2006;1088:83–92. doi: 10.1016/j.brainres.2006.03.019 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Chavushyan VA, Gevorgyan LR, Simonyan KV. Assessment of the efficacy of nucleotide therapy after sciatic nerve injury. *Neurosci Behav Physiol.* 2015;45 (7):820–828. doi: 10.1007/s11055-015-0149-x [CrossRef] [Google Scholar]
25. Anderson CM, Parkinson FE. Potential signalling roles for UTP and UDP: sources, regulation and release of uracil nucleotides. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18 (10):387–392. doi: 10.1016/S0165–6147 (97) 01106–1 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Yousuf A, Klinger F, Schicker K, Boehm S. Nucleotides control the excitability of sensory neurons via two P2Y receptors and a bifurcated signaling cascade. *Pain.* 2011;15 (8):1899–1908. doi: 10.1016/j.pain.2011.04.016 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Mukherjee C, Lejkowitz RJ. Desensitization of beta-adrenergic receptors by beta-adrenergic agonists in a cell-free system: resensitization by guanosine 5'- (beta gamma-imino) triphosphate and other purine nucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1976;73 (5):1494–1498. doi: 10.1073/pnas.73.5.1494 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2000;4:53–58. [PubMed] [Google Scholar]
29. Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Intern Med.* 1999;38 (6):472–475. doi: 10.2169/internalmedicine.38.472 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Devathanan G, Teo WL, Mylvaganam A. Methylcobalamin in chronic diabetic neuropathy. A double-blind clinical and electrophysiological study. *Clin Trials J.* 1986;23:130–140. [Google Scholar]
31. Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94:105–111. [PubMed] [Google Scholar]
32. Wantanabe T, Kaji R, Oka N, et al. Ultra-high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci.* 1994;122:140–143. doi: 10.1016/0022-510X (94) 90290–9 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Granados-Soto V, Sánchez-Ramirez G, la Torre MR, et al. Effect of diclofenac on the antiallodynic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004;47:92–94. [PubMed] [Google Scholar]
34. Mixcoatl-Zecuatl T, Quinonez-Bastidas GN, Caram-Salas NL, et al. Synergistic antiallodynic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2008;30 (6):1–11. doi: 10.1358/mf.2008.30.6.1254247 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Takeshige C, Ando Y, Ando M. Effects of vitamin B12 and aldosterone on the conduction of sensory and motor nerve impulse. *Vitamins.* 1971;44:272–282. [Google Scholar]
36. Pfohl-Leszkowicz A, Keith G, Dirheimer G. Effect of cobalamin derivatives on in vitro enzymatic DNA methylation: methylcobalamin can act as a methyl donor. *Biochemistry.* 1991;30:8045–8051. doi: 10.1021/bi00246a024 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MOB. Vitamins in the nervous system: current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2019;00:1–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

ПОЛИНЕВРИН

Витаминный комплекс
для нервной системы



Способствует
восстановлению и защите
нервных волокон¹



КУРС
21 ДЕНЬ¹



1 ТАБЛЕТКА
В ДЕНЬ¹

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

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



НЕЙРОБИОН®

Витамины В₁+В₆+В₁₂

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



- Лидирующий бренд в мире^{*1}
- Более 60 лет клинического применения²
- Терапевтические дозировки витаминов В₁+В₆+В₁₂³
- Не содержит лидокаин и бензиловый спирт³
- Липофильный тиамин в составе Нейробион® таблетки обладает заметно более высокой биодоступностью, чем его водорастворимые аналоги⁴
- Возможность ступенчатой терапии³

*Данные по продажам в `000 долларах США, в упаковках. Нейробион® занимает лидирующую позицию по продажам в группе Витамины В1 и его комбинации, как по сумме продаж в ценах производителя, так и по сумме продаж в упаковках

1. Источник: IQVIA MIDAS продажи группы A11D - ВИТАМИНЫ В1 И ЕГО КОМБИНАЦИИ, продажи за периоды MAT 06 2019 и MAT 06 2020.

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

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

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

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

R1107715-08082022-НСП-NEU

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ