

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№3/25



PAININFO.RU

ИНЪЕКЦИОННЫЙ ХОНДРОПРОТЕКТОР

АМБЕНЕ® БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК
ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС
10  ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ
6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



СКОРАЯ ПОМОЩЬ

КОКСАРТРОЗ. ГОНАРТРОЗ. СПОНДИЛОАРТРОЗ

В режиме адъювантивного ко-анальгетика блокирует боль, снижает воспаление, позволяя снизить дозу НПВС и быстро восстановить функциональную мобильность суставов

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ® БИО; ЛП-006679, дата регистрационного удостоверения от 27.08.2024. Для способа применения: 1-ый способ – в/м по 2 мл через день – курс 10 инъекций; 2-ой способ – в/м по 1 мл каждый день – курс 20 инъекций. 2. Данилов А.Б., Лиля А.М., Феклистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021; 7: 74–78.



ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

ОСТЕОХОНДРОЗ. ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННОГО, ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВОВ И МЕЛКИХ СУСТАВОВ КИСТИ

10 инъекций АМБЕНЕ® БИО позволяют эффективно сохранить мобильность суставов и продлить период ремиссии остеоартрита на 6 месяцев

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО «ПРОМОМЕД ДМ»
129090, Москва, проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
8-495-640-25-28 www.promo-med.ru

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 3/25

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции

Биология хронической боли и ее влияние на образование в области нейробиологии боли: современное состояние знаний 3

K. Zimney, W. Van Bogaert, A. Louw

Обзор

Достижения в терапии агонистами рецептора ГПП-1 при боли и их будущий потенциал 12

Yongtao He, Biao Xu, Mengna Zhang, Dan Chen, Shuyuan Wu, Jie Gao, Yongpeng Liu, Zixin Zhang, Junzhe Kuang и Quan Fang

Клинические и доклинические исследования

Концепция клеточного старения в развитии БНЧС и современные подходы к терапии 26

Данилов Ан.Б., Шугурова И.М.

Комбинация витаминов В₁, В₆, В₁₂ в два раза улучшает жизнеспособность клеток по сравнению с монотерапией витаминами В 34

O. Cuyubamba, C. P. Braga, D. Swift, J. T. Stickney, C. Viel

Новые лекарства

Клинический потенциал и перспективы применения препарата римегепант в терапии и профилактике мигрени 42

Данилов Ан.Б.

Главный редактор

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

Редакция журнала

Директор: Гейне М.В.

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

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

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

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

Адрес редакции:

111250, Москва, ул. Красноказарменная, 12

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Биология хронической боли и ее влияние на образование в области нейробиологии боли: современное состояние знаний

Реферативный перевод

Источник: J. Clin. Med. 2023, 12, 4199; <https://doi.org/10.3390/jcm12134199>

K. Zimney, W. Van Bogaert, A. Louw

1. ВВЕДЕНИЕ

Томас Кун в своей «Структуре научной революции» [1] указывает на два основных механизма, необходимых для прогресса науки. Один из них — постепенное накопление знаний или фактов; другой — быстрый сдвиг в объединении фактов, происходящий при возникновении новой теории или парадигмы. В научной области биологии хронической боли (ХБ) понимание ее биологических основ непрерывно совершенствовалось на протяжении десятилетий. Одно из таких достижений привело к начальному сдвигу парадигмы в просвещении пациентов Луи Гиффордом и Дэвидом Батлером [2], когда появилась концепция образования пациентов в клинической практике о боли, а не просто повреждении. Позднее идея объяснения боли путем рандомизированного контролируемого исследования была формально введена в научную литературу Лоримером Мозли [3]. После этого первого исследования сдвиг парадигмы привел к взрывообразному росту исследований и фактов вокруг пользы образования в области нейробиологии боли (ОНБ) на протяжении последних двух десятилетий.

ОНБ можно описать как разные образовательные методы, применяющиеся к человеку, чтобы изменить его понимание боли. При этом используются разные стратегии изменения, психологически обоснован-

ные практики и современная биологическая наука о боли, чтобы вызвать концептуальные изменения в человеке, уменьшить страх, тревогу и беспокойство по поводу своего болезненного состояния. Этот сдвиг в концептуальном понимании боли для индивидуума может затем привести к изменениям в его отношении, убеждениях и поведении [4].

На данный момент многочисленные систематические обзоры и метаанализы показали пользу ОНБ в различных областях, выраженную, например, в облегчении боли по данным самооценки, снижении нетрудоспособности и поведения, направленного на избегание боли, а также «катастрофизации» боли, улучшении знаний о боли, увеличении подвижности и снижении расходов на здравоохранение [5–13]. Хотя имеются доказательства пользы ОНБ, существуют и другие исследования, показавшие незначительный или отсутствующий эффект использования ОНБ [14, 15]. Необходимо продолжать работу, чтобы изучать нюансы образования и взаимодействия между врачами и пациентами во время образовательного процесса, чтобы улучшить результаты с помощью ОНБ, а также выяснить, в каких случаях оно может принести пользу, а когда будет менее полезным. Исследования показали величину эффекта от малой до умеренной от применения ОНБ в целом в рамках мультимодального плана лечения, обычно

в сочетании с физическими упражнениями. К сожалению, точная доза, то есть количество информации, продолжительность обучения и наилучшие условия его подачи, в группах или индивидуально, по-прежнему неизвестны. Чтобы повысить величину эффекта, может потребоваться индивидуализация ОНБ для каждого пациента, с которым мы имеем дело, в соответствии с его конкретными биологическими, эмоциональными и социальными потребностями. Образовательные стратегии, такие как ОНБ, также необходимо применять аккуратно в связи с возможными ноцебо-эффектами [16, 17]. Боль представляет собой субъективное ощущение человека; таким образом, лечение индивидуума должно осуществляться на персональном уровне [18]. Иногда это идет вразрез с текущими практиками здравоохранения и системами оплаты, направленными на упрощение медицинской помощи до более простых, линейных моделей и методов, в частности потому, что их проще контролировать в случае исследования прямой причинно-следственной связи, можно стандартизировать для упрощения осуществления и более тщательного контроля оплаты. Одна из вещей, которые мы узнали из исследований биологии боли — то, что простота не очень хорошо укладывается в модель или способ лечения, в отличие от сложных и нелинейных моделей и методов лечения [19, 20].

В этой актуальной работе представлен обзор текущих доказательств, касающихся биологии ХБ и значения ОНБ для людей с ХБ, в рамках нового сдвига парадигмы понимания и просвещения людей о сложности боли. Хотя литература, посвященная биологии ХБ, обширна, цель этой публикации — подчеркнуть некоторые значимые биологические открытия за прошедшие несколько десятилетий и описать, как они по-прежнему определяют способы осуществления ОНБ. Прежде всего, будут рассмотрены генетические (в частности, эпигенетические), нервные (прежде всего нейропластичность и обработка мозгом), эндокринные (связанные с автономными реакциями на стресс и сон) и иммунные факторы. Хотя существуют и другие факторы, которые могут играть роль в ХБ, в этой статье будут рассматриваться по существу эти четыре фактора в той мере, в какой они относятся к контексту образования в области боли и изменениям в этой новой парадигме.

2. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЗНАНИЙ

Боль представляет собой неприятное чувствительное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей, или сходное с таковым [21]. В пересмотренном определении Международной Ассоциации исследований боли от 2020 г. добавлены ключевые при-

мечания. Одно из них подкрепляет идею, что боль является сложным процессом, на который влияют различные биологические, психологические и социальные факторы. Данные знания дополнительно объясняют эти сложные взаимодействия, в частности, каким образом психологические и социальные факторы могут изменить биологию, а биологические факторы — повлиять на психологические и социальные аспекты (табл. 1).

2.1. (Эпи) генетические факторы

Генетика играет роль в боли, особенно хронической, так как найдены генетические факторы риска нескольких хронических болезненных состояний [22]. Список генов, связанных с ХБ, длинный и сложный, включая гены серотонинергических, глутаматергических, ГАМКергических компонентов, цитокинов, факторов роста и др. [23–25]. Хотя генетика является существенным фактором в болевых ощущениях, сама по себе она не может объяснить всей картины, что показали многочисленные исследования близнецов [26, 27]. Эпигенетика в настоящее время также занимает центральное место среди научных данных современной медицины [28]. Эпигенетика показывает, что экспрессия генов не определяется исключительно генетическим окружением индивидуума. Вместо этого на экспрессию генов влияет также окружающая среда и состояние здоровья. Распространенная метафора для объяснения значимости эпигенетики — рассматривать генетическое строение человека как полный набор клавиш пианино, а эпигенетику — как механизм, определяющий, какие клавиши будут играть [29]. Такое понимание требует от нас гораздо более широкого рассмотрения здоровья человека и состояния боли, выходящего за рамки организма и учитывающего среду обитания и контекстные факторы [30–33]. Действительно, имеющиеся данные показывают, что физическая активность и психологический стресс (например, страх) могут влиять на эпигенетические изменения в связи с болью [29]. Тогда как физическая активность положительно влияет на (эпи) генетические процессы, связанные с ноцицептивной модуляцией, реакцией на стресс и патологической физиологией хронических заболеваний, интенсивный психологический стресс, по-видимому, отрицательно влияет на эти процессы, что может даже привести к повышению чувствительности к боли [29, 34]. Кроме того, такие вызванные стрессом изменения, по-видимому, сохраняются длительное время после стрессового события [34]. Кроме того, полагают, что эпигенетика играет роль в переходе острой боли в хроническую, а нейропластичность играет роль в гипервозбудимости центральной нервной системы, которая

Таблица 1. Данные о биологических факторах, играющих роль в боли, и значение для образования в области нейробиологии боли.

Биологические факторы	Первый автор, ссылка	Исследованный механизм	Значение для образования в области нейробиологии боли
(Эпи) генетические	Zorina-Lichtenwalter [17]	Генетический вклад в хроническую боль	Расскажите пациенту о роли генетических факторов в вариативности реакций на раздражители.
	Polli [24]	Физические и психологические стрессовые факторы могут индуцировать эпигенетические изменения в связи с хронической болью	Объясните пациенту, как разные стрессовые факторы могут изменить экспрессию генов, чтобы объяснить, почему определенные раздражители могут восприниматься иначе в других контекстах.
	Nirvanie-Persaud [29]	Эпигенетика играет роль в переходе острой боли в хроническую	Дайте пациенту понимание, как разные факторы, включая генетические и внешние, могут привести к постоянной боли.
	Mauceri [30]	Эпигенетические изменения могут способствовать процессам периферической и центральной сенсibilизации	Объясните пациенту, каким образом его повышенную чувствительность и ее сохранение можно частично объяснить изменениями на генетическом уровне.
Нервные	Hasmi [35]	Изменение обработки боли с ноцицептивных сетей на эмоциональные с переходом в хроническую форму	Рассмотрите и обсудите эмоциональные компоненты во время просвещения и лечения пациента, особенно если боль сохраняется.
	Bosnar Puretic [36]	Нейропластичность может привести к процессу центральной сенсibilизации	Расскажите пациенту о ключевой концепции нейропластичности, изменений и сенсibilизации нервной системы со временем, чтобы помочь больше сфокусироваться на чувствительности нервной системы и меньше — на повреждениях тканей, если боль сохраняется.
	Catley [41]	Изменения спинального и коркового представительства у людей с хронической болью	Расскажите пациенту о концепции изменений представительства тела, возможных при хронической боли, и необходимости в различных способах лечения (например, идеомоторной тренировке и сенсорном различении)
	Price [53]	Связь механизмов боли и памяти с хронической болью	Дайте пациенту понимание концепции «памяти о боли» и того, как должно действовать лечение, чтобы преодолеть память о боли, которая может быть дезадаптивной для функции.
Эндокринные	Lunde [58]	Роль системы реакции на стресс в хронической боли	Расскажите пациенту о связи между хронической болью и системой реакции на стресс, чтобы дать понимание индивидуального восприятия боли.
	Wyns [61]	Роль непереносимости стресса в хронической боли	Объясните пациенту, почему различные меры по управлению стрессом могут помочь снизить ограничения, связанные с хронической болью.
	Haack [70]	Изменения эндокринной функции при недостатке сна и хронической боли	Расскажите пациенту о значимой связи между плохим сном и изменениями функции эндокринной системы.
Иммунные	Marchand [74]	Посредники воспаления, высвобождающиеся из иммунных клеток, способствуют постоянной боли	Расскажите пациенту о решающей роли связи между иммунной системой и хронической болью. Эти факты также помогают объяснить, почему боль может усиливаться или уменьшаться в зависимости от реакции иммунной системы, и не обязательно обусловлена изменениями тканей.
	Totsch [76]	Питание может влиять на боль посредством иммунной системы	Включите объяснение, почему изменения диеты в рамках мультимодального лечения могут принести пользу.
	Besedovsky [77]	Сон может влиять на боль посредством иммунной системы	Расскажите пациенту об улучшении гигиены сна как части мультимодального лечения.

часто наблюдается у людей с ХБ [34–36]. Важность таких знаний эпигенетики для ОНБ в том, что они помогают пациентам понять генетические нюансы, способные повысить чувствительность к боли, и то, каким образом окружающая среда может изменить экспрессию этих генов за счет эпигенетического процесса. В частности, клиницисты могут подчеркнуть роль факторов окружающей среды и образа жизни в сложных механизмах чувствительности к боли. Кроме того, клиницисты могут помочь пациентам понять, что некоторые люди могут иметь генетическую склонность к гиперчувствительности, и что эпигенетические влияния могут усилить или ограничить эту предрасположенность. В целом, лечение людей с ХБ необходимо расширить, включив более широкие вопросы социальных определяющих здоровья и роли в индивидуальном восприятии, но также и более широкие социально-этические проблемы их роли в эпидемии боли [30–32]. Это создает благоприятную почву для сильной комбинации принятия и понимания их биологической реакции на нарушение и надежду на изменение других факторов, которые они контролируют.

2.2. Нервные факторы

Изучение изменений нервной природы во время боли привело к появлению теории ворот, одного из самых значительных сдвигов парадигмы в изучении боли [37]. Идея, что обработка в нервной системе может изменяться на разных уровнях, тогда была новой. Идея об изменениях обработки в нервной системе на уровне спинного мозга стала трамплином к пониманию сложной природы болевых ощущений. Эта теория подчеркнула, что боль не объясняется простой причинно-следственной связью, особенно длительная. После этого сдвига, когда стало ясно, что боль нельзя объяснить простым причинно-следственным механизмом, начались исследования нейропластичности и памяти на разных уровнях, от периферического рецептора в разных точках нервной системы и на всем пути до головного мозга. Хорошо понятно, что биология боли связана с изменениями структуры и функции нервной системы, что также изменяет восприятие боли [38–41]. Hasmi и соавт. [40] показали резкий сдвиг в обработке информации, когда боль становится длительной, и усиление активации эмоциональных сетей со временем при боли. Другое исследование также показало, что боль изменяет головной мозг, и остальные социальные определяющие здоровья также могут влиять на развитие мозга [42, 43]. Эти два факта могут иметь глубокое влияние на ОНБ. Когда боль устойчива, нам нужно учитывать эмоциональные потребности наших пациентов, и образование необходимо направить на это.

Кроме того, социальные факторы человека значительно влияют на его здоровье. Таким образом, следует уделить внимание этому направлению в нашем процессе образования и лечения. Это также подчеркивает необходимость учитывать эмоциональное состояние пациента при ОНБ и возможные взаимодействия при использовании техник снижения стресса на основе осознанности в сочетании с обучением или до него [44].

Другой областью открытий, специфичной для нейропластичности и ХБ, являются функциональные и структурные изменения в спинномозговом и кортикальном представителе образа и схемы тела пациента, а также тактильной чувствительности [45–52]. Эти данные подчеркивают важность оценки тактильной чувствительности [46] и мысленных представлений движения [53] у пациентов с ХБ, а также значимость пошаговых идеомоторных техник и тренировки сенсорного различия [51, 54–56]. Объяснение этих концепций пациентам неотъемлемо от процесса лечения. Соблюдение рекомендаций по самопомощи имеет решающее значение для этих способов, так как для благоприятных нейропластических изменений необходимо повторение. Образование и поддержка пациентов способствуют более правильному выполнению рекомендаций по лечению хронических нарушений [57]. Помощь пациенту в понимании этих сознательных и бессознательных изменений в представителе своего тела может стать важным звеном в понимании своих «ненормальных» ощущений и осознании затронутой части тела как «нормальных» последствий нейробиологических изменений, которые могут происходить в организме, особенно если боль сохраняется. Такое более глубокое понимание может быть мотивационным катализатором для самопомощи при лечении.

Еще один компонент «темной стороны» нейропластичности, связанный с ХБ, связан с памятью и обучением [58]. Эти нейропластические изменения, связанные с воспоминаниями о боли, углубляют аргументы в пользу того, что ХБ — это заболевание нервной системы, которое отличается от явлений острой боли и оповещения о повреждении тканей. Идея памяти о боли получила большее признание после первых экспериментов, проведенных в лаборатории Мелзака в Университете Макгилла [59]. Недавние исследования показали изменение болевого порога [60] и мышечной силы [61] у людей, перенесших травму, по сравнению с теми, у кого не было травм. Эти данные имеют значение для ОНБ как части процесса образования, чтобы помочь пациентам понять, каким образом активность может помочь преодолеть эти болезненные воспоминания и «переобучить» нервную систему.

2.3. Эндокринные факторы

Зависимость между стрессом и болью известна давно; стресс способен вызвать гипер- или гипоалгезию, а также аллодинию у пациентов [62, 63]. Концепция повышения нервной чувствительности (гипералгезия и аллодиния) — клиническое проявление, которое не предполагает механизм, но наблюдалось во время исследований, когда у индивидуумов снижался порог болевой чувствительности в стрессовой среде или ситуации [64, 65]. Влияние стресса на боль зависит от типа стрессового фактора, однако может иметь индивидуальные различия, особенно у пациентов с ХБ [66]. Кроме модуляции боли, стресс может вызвать или усугубить другие жалобы у людей с ХБ, такие как утомляемость или когнитивные симптомы [67–69]. Такое индуцирование или усиление симптомов в результате стресса можно описать как непереносимость стресса [68]. Недавно Wynn и соавт. [68] опубликовали превосходный обзор, каким образом непереносимость стресса играет значимую роль в ХБ. Два основных гормона, вырабатываемых эндокринной системой во время активации гипоталамуса-гипофиза-надпочечников (ГН) — кортизол и адреналин. Сдвиг парадигмы на уровне образования в области боли благодаря этому знанию заключается в важности снижения стресса и улучшения окружающей среды, чтобы обучение стало возможным [62]. Повышенный страх перед болью усиливает сенситизацию с ассоциативным научением страху, и это может усиливать боль [70]. Эта концепция, согласно которой стресс и эмоции играют значительную роль в восприятии боли, должна быть значимым компонентом образовательного процесса [71]. Это не только значимая концепция для обсуждения с пациентами в процессе их просвещения, она также может помочь клиницистам установить подходящий контекст для осуществления образования. Создание безопасной среды для обучения необходимо, чтобы пациент мог усвоить идеи науки о боли и понять, что это относится в большей степени к нервной чувствительности, чем к состоянию тканей [72]. Еще одна ценная концепция в ОНБ — создание оптимальной среды для обучения. Изменения функции эндокринной системы могут влиять на среду обучения. Боль может нарушить ценностно-ориентированное целенаправленное поведение пациента [73] за счет эффектов системы реакции на стресс. Эта реакция может быть опосредована влиянием последнего на нейронные сети предлобной коры [74]. Таким образом, ОНБ должно быть направлено не просто на накопление знаний о боли у пациента, а на актуальные знания, которые будут поощрять целенаправленное поведение для улучшения функционального состояния.

Эндокринная система также тесно связана со сном, так как на нее сильно влияют суточные ритмы и состояния сна-бодрствования, которые изменяют гормональный контроль в организме [75, 76]. Эти изменения эндокринной функции, связанные с нарушениями сна и ХБ, связаны с осью ГН, которая опосредует реакцию индивидуума на физический и психологический стресс [77]. Обнаружено, что изменения оси ГН влияют на уровни кортизола, приводя к различным проблемам с болевой чувствительностью [78]. Эндокринные изменения уровней кортизола из-за нарушений сна и ХБ также тесно взаимосвязаны с иммунной системой и изменением выработки про-воспалительных цитокинов. Еще одна интересная связь между ХБ и нарушениями сна — выработка мелатонина. У некоторых страдающих от различных состояний, сопровождающихся ХБ, наблюдается облегчение боли при приеме экзогенного мелатонина [79, 80]. Таким образом, понимание связи между ХБ и нарушением сна может иметь решающее значение при ОНБ, чтобы помочь пациентам установить значимые связи с разными изменениями в состоянии здоровья, связанными с изменениями эндокринной функции, и привести аргументы для обоснования важности гигиены сна в рамках полного мультимодального плана облегчения боли.

2.4. Иммунные факторы

Иммунная система играет очень заметную роль в ХБ [81, 82]. Исследования обнаружили большое число воспалительных молекул, играющих роль в восприятии боли (например, молекулы тучных клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, цитокины). Кроме того, проведено обширное исследование для изучения различных иммуномедиаторов и цитокинов, способных изменить обработку боли (например, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1 β , фактор роста нервов, брадикинин, серотонин и хемокины). Понимание сложных процессов иммунной системы организма в рамках процесса образования пациентов широко открывает двери. Осознание этой сложности помогает им далее понять, что их проблема не в повреждениях тела, а в чрезмерной защите, и что его можно «переобучить» [71]. Кроме того, понимание роли иммунной системы в ХБ также связано с важностью диеты, чтобы снизить возможные нарушения, опосредованные воспалением [83]. Не только питание, но и сон [84] и уменьшение стресса посредством прикосновений [85] и медитации [86–88] также связаны с функцией иммунной системы и болью. Эти результаты дополнительно поддерживают применение мультимодального подхода к ОНБ, чтобы максимально повысить эффекты любого лечения за счет комбинированного воздействия связанных

способов лечения для улучшения здоровья пациента на разных уровнях. Это также дает объяснение, почему предыдущие индивидуальные способы лечения почти или совсем не оказывали эффекта, но, тем не менее, могут принести пользу. Распространенная метафора для объяснения этого — машина с четырьмя спущенными колесами не поедет, пока не накачать все четыре колеса надлежащим образом. Накачивание одного колеса — важная стадия процесса, однако пока остальные три не будут накачаны, усилия, направленные на накачивание одного, не имеют значения. Это относится к важным вмешательствам: физическим упражнениям, гигиене сна, снижению стресса, питанию и т. п., которые по отдельности могут показаться бесполезными, однако если задействовать их все, можно увидеть положительные изменения.

3. БУДУЩЕЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Понимание взаимодействия сложных биологических систем между собой при ХБ стало причиной изменений в лечении, особенно в том, что касается ОНБ. На рис. 1 показано развитие ОНБ с 1990 г. с постепенной оптимизацией ОНБ на протяжении десятилетий. ОНБ продолжает развиваться как клиническая концепция с момента своего становления в 1990 г., перейдя в фазу начальных исследований в 2000 г., и процесс развития продолжается после получения более широкого признания благодаря глубине доказательств в пользу применения ОНБ, полученных с 2010 до 2020 гг. В будущем нужно будет уделить внимание ОНБ в сочетании с разными другими мультимодальными способами лечения в рамках пациентоориентированного подхода. При таком более индивидуализированном подходе ОНБ плюс другие способы должны связать вместе биологические факторы (эпигенетические, нервные, эндо-

кринные, иммунные и другие), которые действуют на разных уровнях у пациентов, с которыми можно встретиться в клинической практике. Разные цвета на рисунке символизируют потенциальные разные уровни, на которых каждый из этих факторов может действовать у отдельных пациентов (рис. 1).

ОНБ направлено не на то, чтобы повысить осведомленность пациента в том, что касается боли; важнее процесс использования полученных знаний, чтобы способствовать изменению поведения в сложной среде [71, 89–92]. Часть поведенческих изменений для пациентов составляет процесс переосмысления их болезненного опыта путем более глубокого понимания сложной биологии, происходящей в их организме [71, 72, 90]. Некоторые прекрасные количественные исследования, посвященные процессу переосмысления, могут быть конструктивны для клинической практики. В них признается, что пациенты должны пройти через разные степени переосмысления [90]. Пациенты проходят свой путь, чтобы переосмыслить свой болезненный опыт, перейдя от биомедицинской точки зрения к более широкому биопсихосоциальному обзору. Корни этого процесса пересмотра концепции — психо-нейро-эндокринно-иммунные изменения, происходящие в организме пациента. Так как пациенту необходимо пройти через этот процесс изменения, клиницист должен понимать стадии изменений, через которые будет проходить пациент, так как образовательные потребности на каждой стадии различны [93–95]. Клиницистам необходимо учитывать разные процессы изменений и использовать навыки и техники, чтобы способствовать прогрессу пациентов в процессе изменений (например, повышение сознательности, самостоятельная переоценка, замена нежелательной реакции желательной, содействующие взаимоотношения и самоосвобождение) [95]. Еще один важный фактор заключается в том, что просвещение пациен-

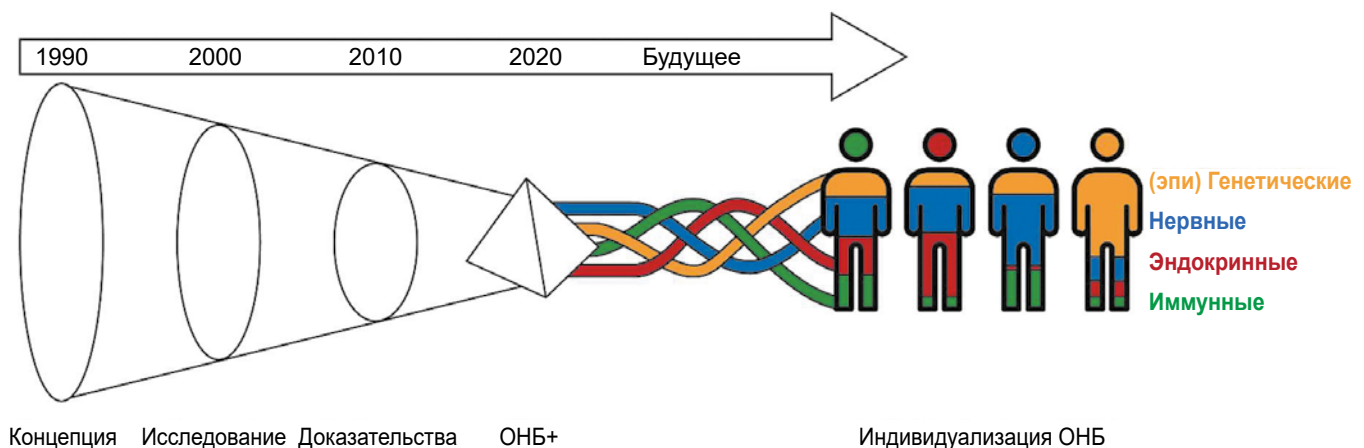


Рис. 1. Схема развития образования в области нейробиологии боли (ОНБ) в клинической практике с будущими направлениями.

тов должно быть значимым для них лично [90]. Само по себе знание о боли бесполезно для пациентов, если они не найдут значение, относящееся конкретно к их заболеванию. Истории и метафоры составляют основу ОНБ, однако эти истории должны иметь смысл для пациента в его контексте, а не для клинициста [96, 97]. Умелый сбор анамнеза пациента необходим, чтобы выяснить предшествующий уровень убеждений пациента относительно его состояния и определить лечение, которое может принести пользу [90, 98]. Для некоторых пациентов необходимо опровергнуть предшествующие ложные убеждения (избавиться от неправильных представлений), прежде чем продвигаться вперед с новыми знаниями (переобучение) и помочь им переосмыслить свой болезненный опыт [99].

Учитывая, что изменение различных обсуждавшихся биологических факторов происходит одновременно как часть процесса изменения поведения во время ОНБ, клиницисту следует рассмотреть возможность включения мотивационного интервью, чтобы способствовать этому процессу изменения поведения. При использовании техник мотивационного интервью могут произойти необходимые биологические изменения [100]. Читателю следует обратиться к работе Nijs и соавт. [91], где описано полное практическое руководство для клиницистов, а также книге Miller и Rollnick: *Motivational Interviewing: Helping people change* [101]. Мотивационное интервью — решающая поведенческая стратегия, использующаяся, чтобы помочь пациентам в процессе изменения поведения и установить стадии для пациента, чтобы он мог лучше воспринять множество концепций ОНБ, помогающих процессу переосмысления боли [102]. Общие качества мотивационного интервью необходимы для осуществления процесса просвещения [101]. Мотивационные интервью и ОНБ должны содержать руководство по стилю взаимодействия, сочетающего как способность слушать, так и передачу информации. ОНБ и мотивационные интервью также следует планировать так, чтобы пациент мог измениться, определив собственный смысл и способность к изменениям. И наконец, оба должны быть основаны на уважительном отношении к людям и любопытстве, которое способствует процессу изменений и уважает автономию пациента. Основопологающие методы мотивационного интервью: вовлечение, фокусирование, вызывание и планирование — могут помочь врачу провести непринужденную беседу в ходе образовательной сессии.

Чтобы изменения поведения стали возможны, врачу необходимо помочь пациенту в создании подходящей среды. Подходящая среда включает

физические, эмоциональные аспекты, пространство для обучения и психологическую безопасность. Пациенты с ХБ должны быть открыты к изменениям; им необходима безопасность и удовлетворение физических и (что, возможно, еще важнее) эмоциональных потребностей [92]. Исследования показали, что удовлетворение эмоциональных потребностей пациента часто наиболее важно по мере развития отношений между врачом и пациентом, а также по мере увеличения продолжительности заболевания пациента [103]. Врач должен видеть биологические связи и важность нервной, эндокринной и иммунной систем в концепции подходящего окружения, играющего роль в процессе лечения. Стоит вспомнить знаменитую цитату Теодора Рузвельта, относящуюся к этой концепции: «Людям всё равно, сколько вы знаете, до тех пор, пока они не узнают, насколько вам не всё равно». Удовлетворение этих эмоциональных потребностей пациента основано на нашем понимании фундаментальной науки об изменениях в обработке информации мозгом по мере того, как боль становится хронической, в областях мозга, связанных с эмоциями [42]. Эмоциональная безопасность человека строится на основе взаимного доверия в рамках отношений между пациентом и врачом [104, 105]. Доверие — необходимый компонент терапевтического взаимодействия [106, 107]. ОНБ, которое обеспечивает основанное на доказательствах биологическое понимание болезненного опыта пациента, которое отвечает на вопросы пациента и помогает осмыслить свою боль, может стать средством построения доверия между пациентом и медицинским работником [97, 108].

ОНБ само по себе имеет незначительную эффективность при сложной динамической системной проблеме, такой как ХБ, если применять его изолированно [6]. Доказательства по-прежнему говорят в пользу того, что ОНБ наиболее эффективна при применении как часть более крупного плана лечения, объединяющего все другие способы лечения (диета, сон, снижение стресса, медитация, дыхание, упражнения, мануальная терапия и др.) в единое целое, дающее надежду. Все эти лечебные мероприятия могут работать в симбиозе, если мы признаем принципы биологических процессов, происходящих, когда мы применяем каждый способ лечения. Когда мы применяем комплексный подход к ХБ, возникающей в результате сложных, динамичных и индивидуальных взаимодействий между различными факторами в рамках более обширной системы [20], это позволяет улучшить здоровье и восстановление после ХБ, то есть использовать различные методы лечения, которые по-разному воздействуют на человека, его биологию и общее восприятие боли. Хотя с клинической точки

- 1) Переосмысление боли — необходимая часть процесса изменения поведения и должно осуществляться под руководством врача, понимающего стадии изменений, через которые проходит пациент.
- 2) В ОНБ следует включить техники мотивационного интервью для создания подходящих условий, чтобы пациенты были открыты к изменениям.
- 3) Врачам следует обеспечить оптимальную и доверительную среду для обучения за счет биологического понимания болезненного опыта пациента.
- 4) ОНБ лучше всего работает как часть мультимодального плана лечения, подобранного к индивидуальному опыту пациента и использующего принципы биологических процессов, происходящих в организме. Пациентоориентированный и индивидуализированный подход необходим для эффективного ОНБ, и исследования должны содержать информацию, относящуюся к этим вопросам.

Рис. 2. Ключевые идеи для клинической практики

зрения терапевты должны понимать, что проблема боли у каждого человека неоднородна, есть и совпадающие пункты, которые могут помочь нам классифицировать механизмы боли [109–114] и помочь клиницисту выбрать направление лечения, которое скорее даст лучшие результаты (рис. 2).

4. БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

При последующем развитии исследований ОНБ необходимо выйти за рамки общего вопроса, действует ли это. Если мы полностью охватим многомерную природу ХБ, нам необходимо признать ограниченность любых исследований, направленных на одну область, и ожидать значимых результатов. Универсальный подход, скорее всего, не подойдет ни одному конкретному человеку. Национальная стратегия NIH по облегчению боли указывает на необходимость того, чтобы помощь была ориентирована на пациента, сострадательна и индивидуальна в каждом случае. Если это цель лечения, исследования ОНБ должны давать информацию для лечения, относящуюся к этим пунктам.

ОНБ должно отказаться от идеи заучивания, применяемого одинаково ко всем пациентам. В будущих исследованиях необходимо изучить уникальность и сложность каждого пациента и то, как это влияет на стиль общения с врачом, содержание, ориентированное на пациента, и индивидуальные цели и результаты обучения, ориентированные на ценности. Необходимы специальные исследования, чтобы изучить, как различные личные и социальные факторы пациента и соответствующие им действия врача могут повлиять на результаты и потенциальное содержание, которое необходимо предоставить, а также стиль подачи. Необходимо

больше исследований, ориентированных на пациента, чтобы изучить стили обучения, этапы изменения поведения, уровни взаимоотношения между врачом и пациентом, неявные предубеждения и другие факторы, которые могут изменить опыт обучения, и как это повлияет на результаты для пациента. Из-за различных взаимодействий с другими способами лечения необходимо продолжать исследования, чтобы изучить влияние различных подходов и взаимодействий ОНБ в сочетании с различными способами лечения. Учитывая текущую цифровизацию здравоохранения, необходимы исследования для изучения возможностей электронного здравоохранения для ОНБ. В частности, целесообразно изучить экономическую эффективность таких приложений электронного здравоохранения для индивидуального обучения (различных) пациентов. Кроме того, план исследований потребует более прагматичных подходов, предполагающих использование нескольких методов для изучения этих сложных взаимодействий [115, 116]. Такие планы потребуют нелинейной и последовательной разработки способов. Следует рассматривать разные методологии, такие как кластерные рандомизированные исследования, план со ступенчатым включением или исследования предпочтений.

Поскольку опыт каждого пациента индивидуален, необходимо проводить непрерывные феноменологические и качественные исследования по обоснованной теории, чтобы помочь клиницисту и исследователю охватить и полностью понять опыт пациента, связанный с болью. Такое более глубокое понимание может привести к более непредвзятому и сочувственному отношению к пациенту, что способствует укреплению взаимоотношений между врачом и пациентом [117] (рис. 3).

- 1) Пациентоориентированный и индивидуализированный подход необходим для эффективного ОНБ, и исследования должны содержать информацию, относящуюся к этим вопросам.
- 2) В будущих исследованиях следует изучить уникальные особенности и сложности каждого пациента и то, как это влияет на взаимодействие с врачом, пациенто-ориентированное содержание и индивидуальные цели, ориентированные на ценности, и результаты образования.
- 3) В текущих исследованиях необходимо изучить эффекты различных подходов к ОНБ при применении в сочетании с различными способами лечения, включая возможности электронного здравоохранения для ОНБ и использование разных методов для разработки способов лечения.

Рис. 3. Ключевые идеи для исследований.

5. ВЫВОДЫ

В этой актуальной публикации рассмотрены некоторые из значимых достижений в биологическом понимании боли, связанных с (эпи) генетическими, нервными, эндокринными и иммунными факторами. Глубина и ширина наших знаний этих факторов значительно возросли за последние несколько десятилетий. Эти данные используются и должны использоваться, чтобы помочь пациентам понять сложную природу боли, особенно длительной. Использование ОНБ основано на помощи пациентам в понимании этих сложных биологических процессов, происходящих в организме, путем использования историй и метафор, чтобы помочь им пройти через процесс изменения поведения с целью улучшения функций и потенциального облегчения боли по мере восстановления качества жизни.



Литература

1. Kuhn, T. S. The Structure of Scientific Revolutions, 1st ed.; University of Chicago Press: Chicago, IL, USA, 1962.
2. Gifford, L. S.; Butler, D. S. The integration of pain sciences into clinical practice. *J. Hand Ther.* 1997, 10, 86–95.
3. Moseley, G. Combined physiotherapy and education is efficacious for chronic low back pain. *Aust. J. Physiol.* 2002, 48, 297–302.
4. Moseley, G. L.; Butler, D. S. Fifteen years of explaining pain: The past, present, and future. *J. Pain* 2015, 16, 807–813.
5. Clarke, C. L.; Ryan, C. G.; Martin, D. J. Pain neurophysiology education for the management of individuals with chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Man. Ther.* 2011, 16, 544–549.
6. Louw, A.; Zimney, K.; Puente-dura, E. J.; Diener, I. The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiother. Theory Pract.* 2016, 32, 332–355.
7. Saracoglu, I.; Akin, E.; Aydin Dincer, G. B. Efficacy of adding pain neuroscience education to a multimodal treatment in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2022, 25, 394–404.
8. Silva, V. A. G.; Maujean, A.; Campbell, L.; Sterling, M. A Systematic Review and Meta-analysis of the Effectiveness of Psychological Interventions Delivered by Physiotherapists on Pain, Disability and Psychological Outcomes in Musculoskeletal Pain Conditions. *Clin. J. Pain* 2018, 34, 838–857.
9. Watson, J. A.; Ryan, C. G.; Cooper, L.; Ellington, D.; Whittle, R.; Lavender, M.; Dixon, J.; Atkinson, G.; Cooper, K.; Martin, D. J. Pain neuroscience education for adults with chronic musculoskeletal pain: A mixed-methods systematic review and meta-analysis. *J. Pain* 2019, 20, e1140 — e1141.
10. Wood, L.; Hendrick, P. A. A systematic review and meta-analysis of pain neuroscience education for chronic low back pain: Short-and long-term outcomes of pain and disability. *Eur. J. Pain* 2019, 23, 234–249.
11. Tegner, H.; Frederiksen, P.; Esbensen, B. A.; Juhl, C. Neurophysiological Pain-education for Patients with Chronic Low Back Pain-A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. J. Pain* 2018, 34, 778–786.
12. Traeger, A. C.; Hübscher, M.; Henschke, N.; Moseley, G. L.; Lee, H.; McAuley, J. H. Effect of Primary Care — Based Education on Reassurance in Patients with Acute Low Back Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2015, 175, 733–743.
13. Watson, J. A.; Ryan, C. G.; Atkinson, G.; Williamson, P.; Ellington, D.; Whittle, R.; Dixon, J.; Martin, D. J. Inter-individual differences in the responses to pain neuroscience education in adults with chronic musculoskeletal pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Pain* 2021, 22, 9–20.
14. Lane, E.; Magel, J. S.; Thackeray, A.; Greene, T.; Fino, N. F.; Puente-dura, E. J.; Louw, A.; Maddox, D.; Fritz, J. M. Effectiveness of training physical therapists in pain neuroscience education for patients with chronic spine pain: A cluster-randomized trial. *Pain* 2022, 163, 852–860.
15. Traeger, A. C.; Lee, H.; Hübscher, M.; Skinner, I. W.; Moseley, G. L.; Nicholas, M. K.; Henschke, N.; Refshauge, K. M.; Blyth, F. M.; Main, C. J.; et al. Effect of intensive patient education vs placebo patient education on outcomes in patients with acute low back pain: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2019, 76, 161–169.
16. Benedetti, F.; Lanotte, M.; Lopiano, L.; Colloca, L. When words are painful: Unraveling the mechanisms of the placebo effect. *Research Support, Non-U. S. Gov't Review. Neuroscience* 2007, 147, 260–271.
17. Bedell, S. E.; Graboys, T. B.; Bedell, E.; Lown, B. Words that harm, words that heal. *Arch Intern Med.* 2004, 164, 1365–1368.
18. Gillespie, H.; Kelly, M.; Duggan, S.; Dornan, T. How do patients experience caring? Scoping review. *Patient Educ. Couns.* 2017, 100, 1622–1633.
19. Peppin, J. F.; Cheate, M. D.; Kirsh, K. L.; McCarberg, B. H. The complexity model: A novel approach to improve chronic pain care. *Pain Med.* 2015, 16, 653–666.
20. Hush, J. M. Low back pain: It is time to embrace complexity. *Pain* 2020, 161, 2248–2251.
21. Raja, S. N.; Carr, D. B.; Cohen, M.; Finnerup, N. B.; Flor, H.; Gibson, S.; Keefe, F. J.; Mogil, J. S.; Ringkamp, M.; Sluka, K. A.; et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020, 161, 1976–1982.
22. Zorina-Lichtenwalter, K.; Meloto, C. B.; Khoury, S.; Diatchenko, L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience* 2016, 338, 36–62.
23. Woolf, C. J.; Ma, Q. Nociceptors—noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007, 55, 353–364.
24. Raouf, R.; Quick, K.; Wood, J. N. Pain as a channelopathy. *J. Clin. Invest.* 2010, 120, 3745–3752.
25. Gregg, R.; Momin, A.; Rugiero, F.; Wood, J. N.; Zhao, J. Pain channelopathies. *J. Physiol.* 2010, 588, 1897–1904.
26. Battie, M. C.; Videman, T.; Kaprio, J.; Gibbons, L. E.; Gill, K.; Manninen, H.; Saarela, J.; Peltonen, L. The Twin Spine Study: Contributions to a changing view of disc degeneration. *Spine J.* 2009, 9, 47–59.
27. MacGregor, A. J.; Andrew, T.; Sambrook, P. N.; Spector, T. D. Structural, psychological, and genetic influences on low back and neck pain: A study of adult female twins. *Arthritis Care Res.* 2004, 51, 160–167.

Полный список литературы опубликован на сайте logospres.ru

Достижения в терапии агонистами рецептора ГПП-1 при боли и их будущий потенциал

Реферативный перевод

Источник: The Journal of Headache and Pain (2025) 26:46; <https://doi.org/10.1186/s10194-025-01979-4>

Yongtao He¹, Biao Xu¹, Mengna Zhang¹, Dan Chen¹, Shuyuan Wu¹, Jie Gao¹, Yongpeng Liu¹, Zixin Zhang¹, Junzhe Kuang¹ и Quan Fang¹

¹ Институт физиологии, школа фундаментальных медицинских наук, Университет Ланьчжоу, 199 Donggang West Road, Ланчжоу 730000, Китай

ВВЕДЕНИЕ

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР-ГПП-1) — класс фармацевтических препаратов, использующихся для лечения двух распространенных во всем мире метаболических нарушений: сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения [1]. Рецептор глюкагоноподобного пептида-1 (Р-ГПП-1), изначально идентифицированный природный фенотип, синтезируется и секретируется кишечными эндокринными L клетками и определенными нейронами в ядре одиночного тракта в стволе мозга [2]. Его высвобождение стимулируется поступлением питательных веществ в пищеварительный тракт и нейроэндокринной стимуляцией, что вызывает несколько ключевых метаболических реакций, включая усиление секреции инсулина, подавление высвобождения глюкагона, задержку опорожнения желудка и повышение чувства сытости за счет периферических и центральных механизмов [1]. Тем не менее, время полувыведения ГПП-1 из крови скорее эфемерно и составляет всего 1–2 минуты из-за быстрого ферментативного разрушения дипептидилпептидазой IV (ДПП-4), которая заметно ограничивает его биологическую эффективность [3–5]. Чтобы преодолеть это ограничение, структура аналогов ГПП-1 была значительно изменена, чтобы сделать их устойчивыми к расщеплению, сохранив фармакологические функции [6, 7]. В настоящее время в этот класс включены несколько аналогов ГПП-1, таких как экзенатид, лираглутид, дулаглутид, семаглутид и тирзепатид [1].

Р-ГПП-1, рецептор, связанный с G-белком класса В (GPCR), широко экспрессируется на поверхно-

стях разных клеток, в том числе поджелудочной железы, кишечника и головного мозга [8]. При активации под действием АР-ГПП-1 Р-ГПП-1 инициирует различные внутриклеточные каскады, такие как путь циклической аденозинмонофосфатазы (цАМФ)/протеинкиназы А (ПКА) и сигнальный путь фосфатидилинозит-3-киназы (PI3K) / протектикиназы В (Akt) [1, 9]. Эти пути лежат в основе разнообразных благоприятных терапевтических эффектов, позволяющих применять АР-ГПП-1 шире, чем для традиционной регуляции глюкозы. Следует отметить, что Р-ГПП-1 обильно экспрессируется в разных областях мозга, включая гипоталамус, кору и гиппокамп, а также в периферической нервной ткани [10]. Благодаря такому распределению АР-ГПП-1 проявляют значительные нейробиологические эффекты. Они способствуют защите нейронов, нормализуют их структуру и функции, снижают апоптоз, смягчают окислительный стресс и модулируют нейровоспаление [11–13]. Недостаточность или нарушение регуляции Р-ГПП-1 связано с расстройствами настроения, поведенческими и когнитивными нарушениями [14, 15]. Недавние доклинические исследования показали значительный потенциал АР-ГПП-1 в замедлении прогрессирования нейродегенеративных заболеваний [16, 17]. Например, клинически доказано, что АР-ГПП-1 замедляют прогрессирование болезни Альцгеймера и Паркинсона, что частично обусловлено их противовоспалительными и нейропротективными свойствами [16, 18–22]. Эти данные подчеркивают способность АР-ГПП-1 к терапевтическому воздействию гораздо более широко, чем традиционные метаболические мишени.

Кроме того, АР-ГПП-1 могут влиять на другие неврологические функции, помимо прочего, на модуляцию боли. Несколько доклинических моделей и клинических исследований также дают основания предполагать их потенциал в качестве новой терапевтической стратегии лечения болевых синдромов.

Настоящий обзор освещает текущее понимание роли АР-ГПП-1 при определенных категориях боли, механизмы их действия и будущие направления клинических исследований при разных типах боли. Схема разных типов боли и связанных с ними механизмами представлена на рис. 1.

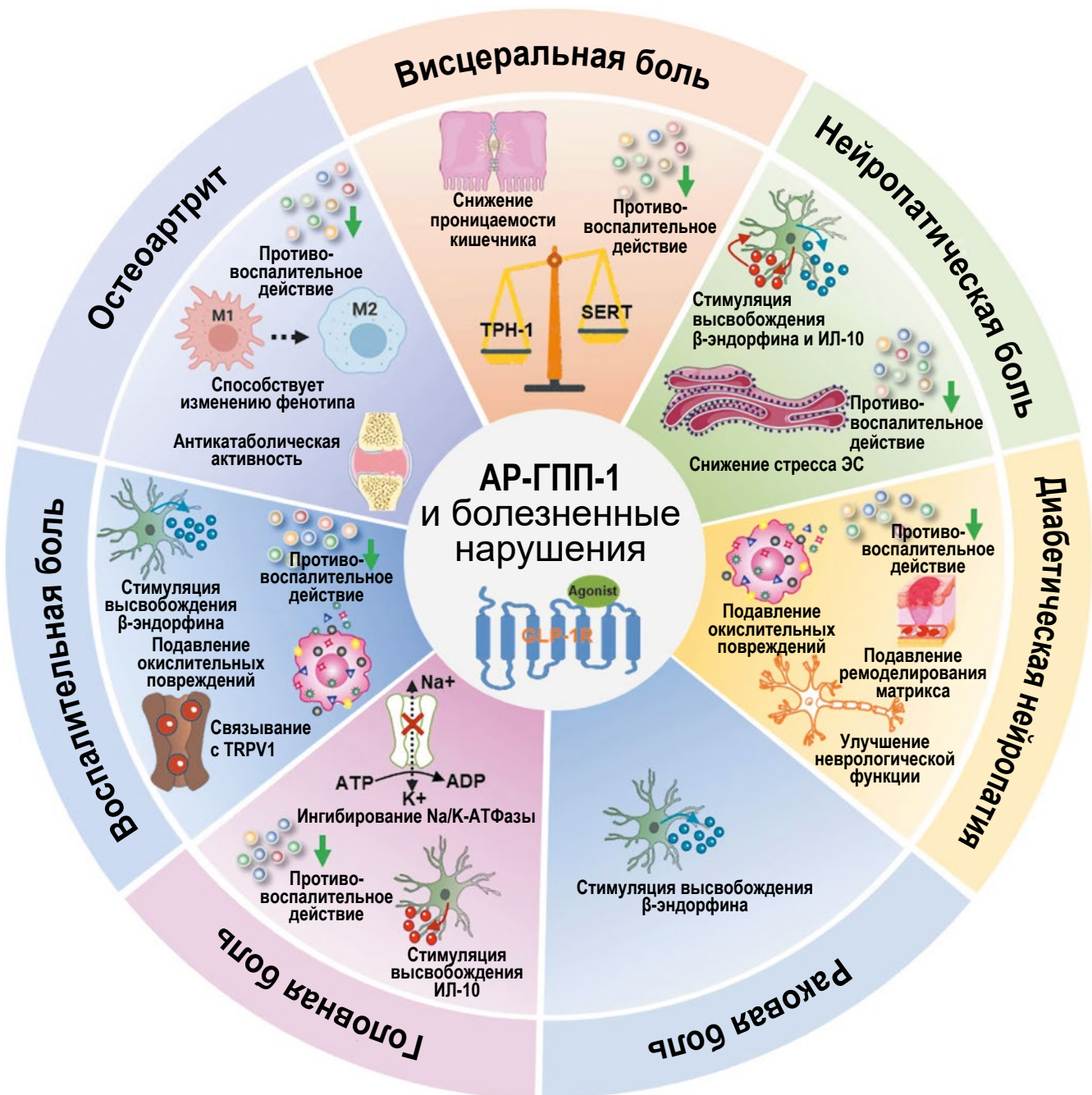


Рис. 1. Схематическая иллюстрация потенциальных механизмов АР-ГПП-1 при облегчении боли. АР-ГПП-1 облегчают боль за счет нейропротективных и метаболических регулирующих эффектов, включая противовоспалительное и антиоксидантное действие, высвобождение β -эндорфина и модулирование ключевых путей, связанных с болью.

Сокращения: АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; Р-ГПП-1 — рецептор глюкагоноподобного пептида-1; **TRPV1** — ванилоидный рецептор с транзитным рецепторным потенциалом; **TPH-1** — триптофангидролаза-1; **SERT** — транспортер серотонина; ЭС — эндоплазматическая сеть; ИЛ-10 — интерлейкин-10.

Таблица 1. Доклинические данные о АР-ГПП-1 при воспалительной боли

Соединение	Модель	Ключевые результаты	Ссылка
ГПП-1 (7–36)	Боль, индуцированная формалином, у мышей и крыс	ГПП-1 (7–36) снижал реакцию тонических подергиваний	[23]
ГПП-1 и ГПП-2	Боль, индуцированная формалином, у мышей	ГПП-1 и ГПП-2 оказывали обезболивающее действие по разным путям	[24]
Экзенатид	Боль, индуцированная формалином, у мышей и крыс	Экзенатид вызывал высвобождение β -эндорфина в микроглии	[23]
Экзендин 20–29	Боль, индуцированная капсаицином и ПАФ, у мышей	Экзендин 20–29 непосредственно связывался с TRPV1	[25]
WB4-24	Боль, индуцированная формалином, каррагином или ПАФ, у крыс	WB4-24 вызывал высвобождение β -эндорфина	[27]
Генипозид	Боль, индуцированная формалином, у мышей и крыс	Генипозид и его иридоидные аналоги подавляли окислительное повреждение	[28]
Эвоглиптина тартрат	Боль, индуцированная ПАФ, у крыс	Эвоглиптина тартрат вызывал такое же облегчение противовоспалительной боли, как индометацин	[29]
Дипротин А и вилдаглиптин	Боль, индуцированная ПАФ и формалином, у крыс	Дипротин А и вилдаглиптин проявляли антиноцицептивные свойства по разным механизмам действия	[30]

Сокращения: АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; ПАФ — полный адьювант Фрейнда; TRPV1 — ваниллоидный рецептор с транзитным рецепторным потенциалом.

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ БОЛЬ

ГПП-1 (7–36) — амид, основная биологически активная форма ГПП-1, сохраняет обнаружимую биологическую активность. В 2014 г. авторитетное исследование Wang и соавт. по счастливой случайности установило, что ГПП-1 (7–36) обладает мощным антиноцицептивным действием в экспериментах с формалином, что послужило толчком к систематическому изучению его роли в облегчении гиперчувствительности к боли и основных механизмов [23]. В таблице 1 представлено краткое описание основных результатов экспериментальных исследований, демонстрирующих антиноцицептивные свойства АР-ГПП-1.

ОСТЕОАРТРИТ

Остеоартрит (ОА), в особенности коленного сустава, является наиболее распространенной формой артрита, характеризующейся хронической болью и физической инвалидностью [29, 31]. Ожирение — хорошо известный фактор риска развития и прогрессирования ОА коленного сустава (ОАКС). Эпидемиологические данные показывают сильную связь между ожирением и ОАКС, подчеркивая общие патогенные механизмы. Развитие одного состояния может повысить риск другого, потенциально создавая самоподдерживающийся цикл прогрессирования болезни [32, 33]. Учитывая это взаимодействие, снижение веса считается основой лечения пациентов с сопутствующими ожирением и ОАКС. Данные показывают, что снижение веса не только облегчает боль, но и улучшает физическую функцию, подчер-

кивая решающую роль разрыва порочного круга между этими состояниями [34–37]. Семаглутид оценивался в ходе 68-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования на базе 61 учреждения в 11 странах [44]. У участников с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 мг/м²) и болью в результате ОАКС от умеренной до тяжелой степени, снижение веса и связанной с ОА боли было значительно более выраженным по сравнению с плацебо [44]. Исследования АР-ГПП-1 при ОА суммированы в таблице 2.

Висцеральная боль и синдром раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) характеризуется прежде всего хронической болью или дискомфортом в животе. Накапливающиеся данные говорят о роли висцеральной гиперчувствительности, нарушенной моторике желудочно-кишечного тракта, воспалении и/или инфекции кишечника в его патофизиологии [45]. Среди них висцеральная гиперчувствительность является отличительным биологическим признаком СРК, проявляясь болью в сочетании с кишечным расстройством [46]. Сообщается, что Р-ГПП-1 экспрессируется в нервных волокнах слизистой оболочки толстой кишки, и в биоптатах кишечника с СРК обнаружена повышенная экспрессия [47]. Лечение АР-ГПП-1 в ряде исследований показывает уменьшение висцеральной гиперчувствительности и уменьшение боли при СРК (табл. 3).

Таблица 2. Доклинические и клинические данные о АР-ГПП-1 при боли, связанной с ОА

Соединение	Модель/заболевание	Ключевые результаты	Ссылка
Данные <i>in vitro</i>			
Дулаглутид	Хондроциты SW1353 человека	Дулаглутид уменьшал повреждение внеклеточного матрикса сустава и подавлял экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и РСК посредством пути NF-κB	[43]
Данные <i>in vivo</i>			
Лираглутид	ОА у мышей, индуцированный внутрисуставным введением MIA	Лираглутид обладал противовоспалительной и антикатаболической активностью	[38]
Лираглутид	ОА у крыс, индуцированный хирургически	Лираглутид ослаблял дегенерацию хряща коленных суставов	[39]
Клинические данные			
Лираглутид	Избыточный вес или ожирение с ОА коленного сустава	Лечение лираглутидом в дозе 3 мг/сутки в течение 52 дней приводило к снижению веса и улучшению симптомов боли, связанной с ОАКС	[40]
АР-ГПП-1	СД2 с ОА коленного сустава	Снижение частоты операций на коленном суставе при применении АР-ГПП-1 было обусловлено снижением веса, а не контролем гликемии	[41]
Дулаглутид	СД2 с ОА коленного сустава	Дулаглутид улучшал контроль гликемии, облегчал боль из-за ОА коленного сустава и снижение веса	[42]
Семаглутид	Ожирение с ОА коленного сустава	Лечение семаглутидом раз в неделю снижало вес и боль, связанную с ОАКС	[44]

Сокращения: АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; ОА — остеоартрит; ОАКС — остеоартрит коленного сустава; MIA — моноидооацетат; РСК — реакционноспособные соединения кислорода; NF-κB — ядерный фактор каппа-В; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 3. Доклинические и клинические данные в пользу лечения АР-ГПП-1

Соединение	Модель/заболевание	Ключевые результаты	Ссылка
Доказательства <i>in vitro</i>			
Экзендин-4	Клетки IEC-6	Экзендин-4 активировал экспрессию SERT посредством сигнального пути АЦ/ПКА	[50]
Доказательства <i>in vivo</i>			
Экзендин-4	Дефекация, вызванная стрессом, и висцеральная болевая чувствительность у крыс	Экзендин-4 снижал дисфункцию кишечника, не влияя на характерное для беспокойства поведение	[48]
Экзендин-4	Висцеральная гиперчувствительность, вызванная инфузией уксусной кислоты в толстую кишку, у крыс	Экзендин-4 снижал висцеральную чувствительность за счет регуляции экспрессии SERT и снижения экспрессии TRH-1.	[49]
Лираглутид	Висцеральная гиперчувствительность у крыс, индуцированная ЛПС и WAS	Лираглутид блокировал индуцированную ЛПС висцеральную аллодинию, ингибируя воспаление и снижая проницаемость кишечника	[51]
Клинические доказательства			
Экзендин-4 и ГПП-1	СРК	Экзендин-4 и ГПП-1 увеличивали длину нейритов и реакции АТФ	[47]
ROSE-010	СРК	ROSE-010 вызвал быстрое и эффективное облегчение острой боли	[52]
ROSE-010	СРК	В основе эффективности ROSE-010 в облегчении боли в животе лежит снижение экспрессии ГПП-1 и Р-ГПП-1	[53]
ROSE-010	СРК	У женщин ответ на ROSE-010 в виде облегчения боли при СРК был более выраженным	[54]

Сокращения: АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; Р-ГПП-1 — рецептор глюкагоноподобного пептида-1; АЦ — аденилатциклаза; ПКА — протеинкиназа А; SERT — транспортер серотонина; TRH-1 — триптофангидролаза-1; SERT — транспортер серотонина; WAS — стресс, связанный с избеганием воды (water avoidance stress); ЛПС — липополисахариды; СРК — синдром раздраженного кишечника; ROSE-010 — аналог ГПП-1.

Нейропатическая боль

Накапливающиеся данные подчеркивают решающую роль AP-ГПП-1 в регуляции нейропатической боли путем модуляции нескольких критических биологических путей (рис 2). В экспериментах на крысах с лигированием спинномозгового нерва

(ЛСМН) экзенатид значительно усиливал экспрессию микроглиальных маркеров M2, включая интерлейкин (ИЛ) — 10, ИЛ-4, Arg1 и CD206, как в спинальной микроглии, так и в микроглии в первичной культуре [55]. Интратекальное введение экзенатида усиливало экспрессию ИЛ-10 и β -эндорфина

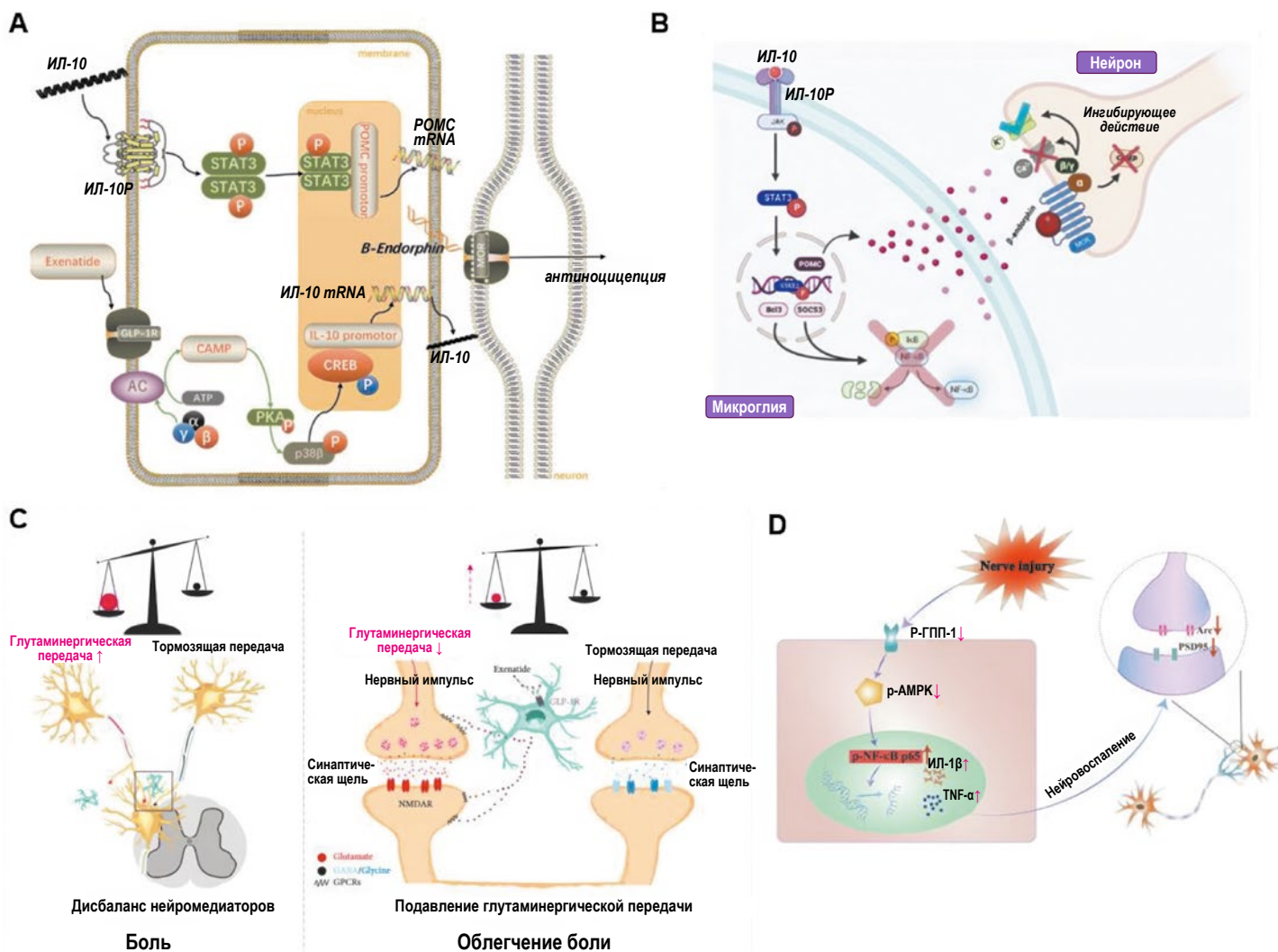


Рис. 2. (А и В) Специфическое стимулирующее действие экзенатида на экспрессию β -эндорфина в микроглии и предложенные ИЛ-10-аутокринные механизмы, лежащие в основе индукции экспрессии β -эндорфина под действием активации Р-ГПП-1 в микроглии и антиноцицепции в спинном мозге при нейропатии. Воспроизводится по условиям лицензии CC-BY 4.0 [67]. Авторское право 2021, Frontiers Media S.A. Воспроизводится по условиям лицензии CC-BY [68]. Авторское право 2023, Multidisciplinary Digital Publishing Institute. (С) Экзенатид уменьшал боль, обусловленную периферической нейропатией, подавлял glutamatergическую передачу и восстанавливал экспрессию 591 гена, связанных с механизмом, опосредованным микроглией спинного мозга. Воспроизводится по условиям лицензии CC-BY [56]. Авторское право 2021, Hindawi Publishing Corporation. (Д) Активация Р-ГПП-1 облегчала нейровоспаление и нормализовала сниженный уровень синаптических белков у мышей с нейропатической болью. Воспроизводится с разрешения [61]. Авторское право 2021, Elsevier.

Сокращения: ИЛ-10 — интерлейкин-10; ИЛ-10Р — рецептор интерлейкина-10; Р-ГПП-1 — рецептор глюкагоноподобного пептида-1; AC — аденилатциклаза; ATP — аденозинтрифосфат; cAMP — циклический аденозинмонофосфат; PKA — протеинкиназа A; STAT3 — передатчик сигналов и активатор транскрипции 3; CREB — белок, связывающийся с ответным элементом cAMP; p38 β — p38 митоген-активируемая протеинкиназа- β ; POMC — проопиомеланокортин; JAK — янус-киназа; Bcl3 — b-клеточная лимфома 3; SOCS3 — супрессор цитокининовой сигнализации-3; NF- κ B — ядерный фактор каппа-B; I κ B — ингибитор NF- κ B; MOR — μ -опиоидный рецептор; GPCR — рецепторы, связанные с G-белком; GAB — γ -аминоасляная кислота; NMDAR — рецептор N-метил-D-аспартовой кислоты; p-AMPK — фосфорилированная АМФ-активируемая протеинкиназа; p-NF- κ B — фосфорилированный NF- κ B; ИЛ-1 β — интерлейкин-1 β ; ФНО- α — фактор некроза опухолей- α ; Arg — регулируемый активностью белок, связанный с цитоскелетом; PSD95 — белок постсинаптического уплотнения-95.

в микроглии спинномозговых нервов крыс с невропатией [55]. *In vitro* добавление ИЛ-10 напрямую стимулировало экспрессию β -эндорфина в первичной микроглии [55]. Блокада ИЛ-10 нейтрализующим антителом полностью подавляла индуцированную экзенатидом экспрессию β -эндорфина *in vitro* и *in vivo*, эффективно аннулируя его механистическое антиаллодиническое действие у крыс с невропатией [55]. Фармакологические ингибиторы и опосредованная ми-РНК дезактивация p38 β полностью подавляла выработку ИЛ-10 в микроглии в культуре [55]. Экспрессия β -эндорфина была опосредована аутокринной активацией рецептора ИЛ-10 α и фосфорилированием STAT3 на последующих стадиях [55]. Кроме того, экзенатид улучшает восстановление после травмы спинного мозга (ТСМ), изменяя поляризацию макрофагов, инфильтрирую-

щих поврежденный спинной мозг, в сторону противовоспалительного фенотипа M2 [57].

В недавнем исследовании 2025 г. с помощью крупномасштабного протеомного анализа образцов сыроворотки из двух клинических исследований 3 фазы Maretti и соавт. показали, что семаглутид модулирует циркулирующий протеом у людей с избыточным весом и ожирением независимо от наличия диабета [59]. Следует отметить, что лечение семаглутидом было связано со снижением количества белков, активирующихся при нейропатической боли, и повышением числа белков, которые обычно дезактивируются при данном состоянии, что дополнительно подтверждает потенциальную терапевтическую пользу семаглутида при лечении нейропатической боли [59]. Данные исследований АР-ГПП-1 представлены в таблице 4.

Таблица 4. Доклинические доказательства в пользу АР-ГПП-1 для лечения нейропатической боли

Соединение	Модель	Ключевые результаты	Ссылка
Доказательства <i>in vitro</i>			
Экзенатид	Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс	ИЛ-10 в микроглии опосредовал экспрессию β -эндорфина после активации Р-ГПП-1 посредством аутокринного cAMP/ПКА/ p38 β / CREB и последующего сигнального пути рецептора ИЛ-10/STAT3	[55]
Экзенатид	Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс	Активация Р-ГПП-1 микроглии спинного мозга смягчала воспалительные реакции за счет изменения экспрессии генов и структуры	[56]
Экзенатид	Боль, вызванная ТСМ, у крыс	Экзенатид смещал поляризацию макрофагов от профиля M1 до M2	[57]
Экзенатид	Боль, вызванная ТСМ, у крыс	Экзенатид снижал стресс ЭС и улучшал функцию задних конечностей	[58]
Экзендин-4	Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс	Экзендин облегчал нейровоспаление и способствовал восстановлению когнитивной функции по пути Р-ГПП-1	[60]
Экзендин-4	Нейропатическая боль, вызванная травмой с сохранением нерва у мышей	Экзендин-4 облегчал нарушения памяти (распознавания) посредством подавления пути AMPK/NF- κ B и повышал экспрессию синаптических белков.	[61]
Тенеглиптин	Нейропатическая боль, индуцированная ЧПСН, у крыс	Тенеглиптин показал легкое антиноцицептивное действие при острой боли и значительные обезболивающие эффекты при невропатической боли	[62]
SM и 8-О-ацетил-SM	Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс	SM и 8-О-ацетил-SM были ортостерическими, обратимыми и истинными агонистами Р-ГПП-1	[63]
SM	Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс	SM уменьшал нейропатическую боль за счет активации Р-ГПП-1 в спинном мозге и последующей стимуляции экспрессии β -эндорфина в микроглии посредством сигнального пути p38 MAPK	[64]
Морронисид	Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс	Морронисид был ортостерическим агонистом Р-ГПП-1 и облегчал нейропатическую боль посредством активации Р-ГПП-1 в спинном мозге	[65]
Морронисид	Нейропатическая боль, вызванная ЛСМН, у крыс	Морронисид облегчал нейропатическую боль посредством экспрессии ИЛ-10 и β -эндорфина в микроглии	[66]
Клинические доказательства			
Семаглутид	Участники с избыточным весом или ожирением	Семаглутид модулировал экспрессию белков, связанных с нейропатической болью, снижал содержание белков, которое обычно повышается, и повышал содержание тех, которые обычно снижаются	[59]

Сокращения: АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; Р-ГПП-1 — рецептор глюкагоноподобного пептида-1; ЛСМН — лигирование спинномозгового нерва; ТСМ — травма спинного мозга; ЧПСН — частичное пересечение седалищного нерва; SM — метиловый эфир шанжизид; ИЛ-10 — интерлейкин-10; cAMP — циклический аденозинмонофосфат; ПКА — протеинкиназа A; CREB — белок, связывающийся с ответным элементом cAMP; p38 β — p38 митоген-активируемая протеинкиназа- β ; STAT3 — передатчик сигналов и активатор транскрипции 3; ЭС — эндоплазматическая сеть; AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа; NF- κ B — ядерный фактор каппа-B.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) — распространенное и инвалидизирующее осложнение сахарного диабета, возникающее в результате повреждения нейронов из-за длительной гипергликемии. Больные ДПН часто испытывают симметричные сенсорные симптомы, обычно в форме боли, ощущения покалывания и пощипывания, а также негативные симптомы, такие как онемение [69]. Такие проявления сильно сказываются на качестве жизни, часто связаны с психологическими сопутствующими нарушениями, такими как тревожность и депрессия [70]. АР-ГПП-1 имеют разнообразные биологические функции, что дела-

ет их потенциальным вариантом лечения при ДПН. Данные экспериментов на животных подтверждают благоприятный эффект АР-ГПП-1 при ДПН. Семаглутид снижал активацию микроглии спинного мозга и астроцитов и уменьшал содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и конечных продуктов гликозилирования поздней стадии (КПГ) [78]. Клинические исследования дополнительно подчеркивают благоприятное действие АР-ГПП-1 при ДНП. У больных СД2, получающих интенсивное лечение для контроля гликемии, лечение экзенатидом значительно усиливало регенерацию нервов и облегчало боль [88]. Еще в одном клиническом исследовании участникам с ДПН проводили УЗИ, оценку симптомов нейропатии и исследования нервной

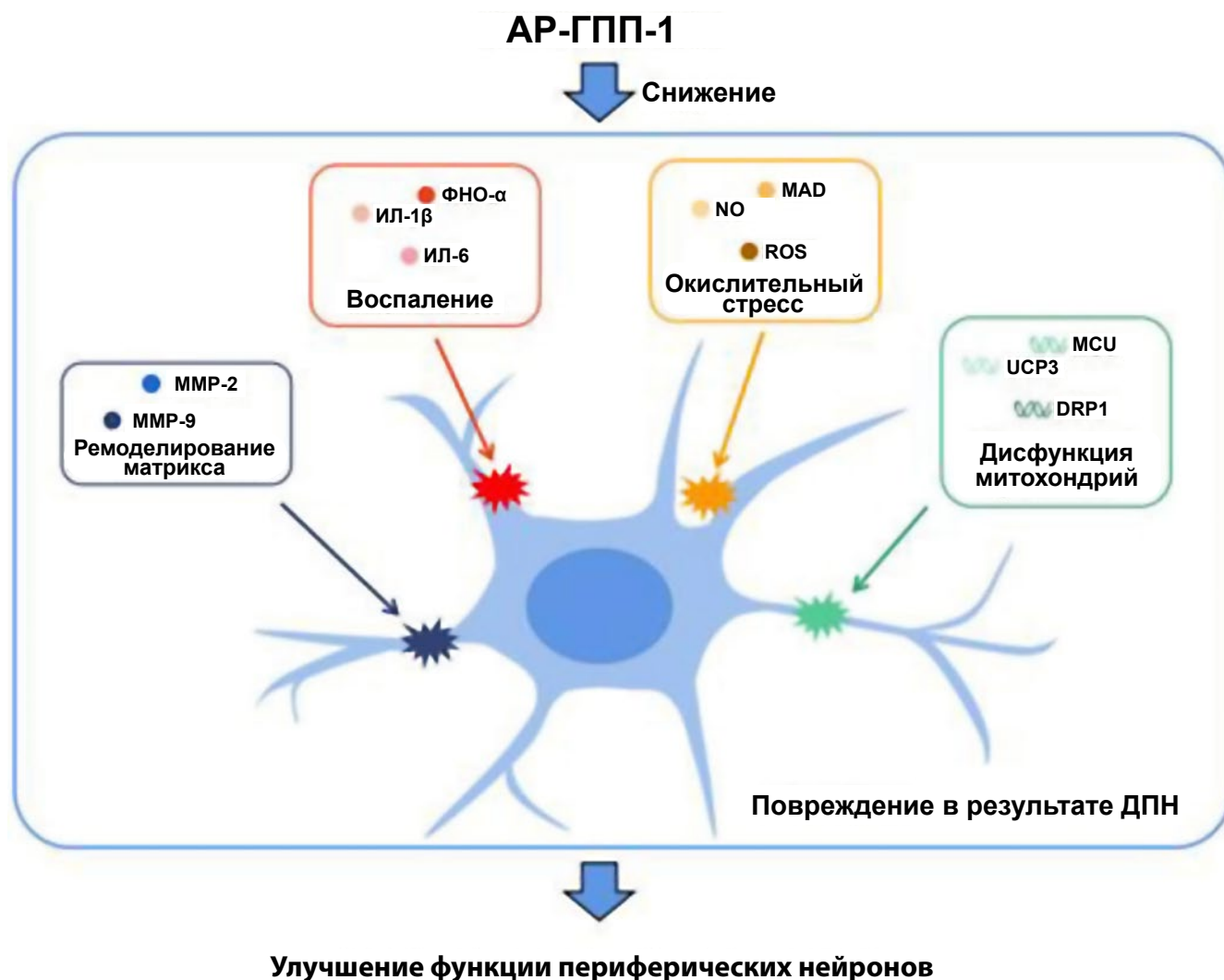


Рис. 3. АР-ГПП-1 улучшали функцию нейронов, поврежденных в результате ДПН, за счет снижения воспаления, окислительного стресса, дисфункции митохондрий и ремоделирования матрикса. Воспроизводится по условиям лицензии CC-BY [82]. Авторское право 2024, Frontiers Media S.A.

Сокращения: АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; MMP-2 — матриксные металлопротеиназы-2; MMP-9 — матриксные металлопротеиназы-9; ФНО- α — фактор некроза опухолей- α ; ИЛ-1 β — интерлейкин-1 β ; ИЛ-6 — интерлейкин-6; MAD — малоновый диальдегид; NO — оксид азота; ROS — реакционноспособные соединения кислорода; MCU — митохондриальный унипортер кальция; UCP3 — разобщающий белок 3; DRP1 — белок, родственник динамину 1.

проводимости до и после лечения АР-ГПП-1 (семаглутид или дулаглутид) в течение месяца [81]. Результаты показали значительное снижение площади поперечного сечения (ППС) большеберцового нерва, которая является показателем набухания нерва; у 86 % участников ППС уменьшилась, а у 32 % морфология нерва вернулась в норму [81]. Отмечено улучшение оценок тяжести нейропатии и проведения импульсов по чувствительным нервам, и последующее наблюдение через 3 месяца показало значительное снижение ППС нерва и улучшение

клинических исходов. Эти благоприятные эффекты, по-видимому, не зависели от изменений гликированного гемоглобина (HbA1c) или ИМТ, что говорит о возможном прямом нейропротекторном действии АР-ГПП-1 [81]. В совокупности, АР-ГПП-1 участвуют в регуляции ДНП, главным образом за счет подавления ремоделирования матрикса, воспаления, окислительного стресса и дисфункции митохондрий, а также улучшения структуры и функции нервов (рис. 3) [82–85]. Краткое описание исследований АР-ГПП-1 при ДПН представлено в таблице 5.

Таблица 5. Доклинические и клинические данные в пользу лечения АР-ГПП-1 при диабетической периферической нейропатии

Соединение	Модель/заболевание	Ключевые результаты	Ссылка
Доказательства <i>in vitro</i>			
Лираглутид	Клетки SH-SY5Y, индуцированные метилглюкосалем	Лираглутид снижал окислительный стресс и улучшал энергетический метаболизм	[72]
Экзендин-4	Клетки SH-SY5Y, индуцированные высокой концентрацией глюкозы	Экзендин-4 защищал от дисфункции митохондрий, вызванной высокой концентрацией глюкозы, и окислительного стресса посредством сигнального пути Р-ГПП-1 /Akt	[71]
Доказательства <i>in vivo</i>			
Экзенатид	Крысы с диабетом, индуцированным STZ	Экзенатид смягчал снижение скорости проведения по двигательным нервам и уменьшение плотности нервных волокон в дерме на лапах	[73]
Лираглутид	Крысы с диабетом, индуцированным STZ	Лираглутид предотвращал дисфункцию нервов посредством сигнальных путей p38 MAPK/NFκB независимо от контроля гликемии	[11]
Лираглутид	Крысы с диабетом, индуцированным никотинамидом и STZ	Лираглутид уменьшал поведенческие отклонения у животных и подавлял воспаление, окислительный стресс и ремоделирование внеклеточного матрикса	[12]
Лираглутид	Крысы с диабетом, индуцированным STZ	Введение лираглутида в желудочки мозга уменьшало температурную и механическую аллодинию	[75]
Лираглутид	Крысы с диабетом, индуцированным STZ	GSK3β способствовал обезболивающему эффекту лираглутида посредством микроглиальной инфламмосомы NLRP3	[76]
Лираглутид	Крысы с диабетом, индуцированным STZ	Лираглутид облегчал диабетическую боль за счет снижения воспаления и окислительного стресса	[26]
Лираглутид	Крысы с диабетом, индуцированным STZ	Прониосомы с лираглутидом подавляли окислительный стресс и воспаление и нормализовали структуру седалищного нерва	[77]
Экзенатид, богатый аргинином	Крысы с диабетом, индуцированным STZ	Экзенатид, богатый аргинином, усиливал экспрессию основного белка миелина и улучшал неврологическую функцию	[74]
Семаглутид	Крысы с диабетом, индуцированным STZ	Семаглутид облегчал диабетическую боль, подавляя воспаление и окислительный стресс	[78]
Экзендин-4	Крысы с диабетом, индуцированным STZ	Экзендин-4 предотвращал дегенерацию периферических нервов посредством антиапоптотического действия и восстановления концентрации цАМФ	[84]
PKF275-055	Крысы с диабетом, индуцированным STZ	PKF275–055 восстанавливал порог механической чувствительности до примерно 50 % и постепенно нормализовал реакцию на температурный раздражитель	[79]
Клинические доказательства			
Экзенатид	СД2	Экзенатид ускорял регенерацию нерва роговицы	[80]
Дулаглутид и семаглутид	СД2	АР-ГПП-1 снижали тяжесть нейропатии и нормализовали структуру и функцию нервов	[81]

Сокращения: АР-ГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; Akt — протеинкиназа B; STZ — стрептозотцин; цАМФ — циклическая аденозинмонофосфатаза; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Головные боли — неоднородная группа состояний, характеризующихся периодической или постоянной болью, которую часто описывают как пульсирующую или подобную давлению. Заметными первопричинами среди них являются мигрень и внутричерепная гипертензия. При моделировании хронической мигрени (ХМ) у мышей с помощью нитроглицерина экспрессия Р-ГПП-1 была заметно повышена и совпадала по локализации с микроглией и астроцитами в каудальном ядре тройничного нерва (КЯТН) [86]. Лечение лираглутидом эффективно облегчало центральную сенсibilизацию, связанную с ХМ (рис. 4А) [86]. С точки зрения механизма, введение лираглутида подавляло повышение концентрации связанных с болью маркеров в КЯТН, включая пептид, родственник кальцитонину (CGRP), c-fos и компоненты сигнального пути PI3K/Akt [86]. Кроме того, лираглутид снижал активацию микроглии в КЯТН, о чем свидетельствует снижение экспрессии Iba-1 и снижение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α [94]. Он также смягчал морфологические изменения в микроглии, такие как сокращение отростков [86]. Эксперименты *In vitro* с использованием стимулированной ЛПС микроглии BV-2 подтвердили, что лираглутид снижает концентрации белков ИЛ-1 β и ФНО- α [86]. Еще одно исследование показало, что лираглутид облегчает связанную с ХМ гипералгезию за счет снижения концентрации CGRP, фосфорилированного ERK (p-ERK) и белка c-fos в КЯТН, с сопутствующим повышением высвобождения ИЛ-10 (рис. 4В) [87].

Повышенное внутричерепное давление (ВЧД), часто сопровождающееся головными болями, связано с регуляцией секреции спинномозговой жидкости (СМЖ) под действием Р-ГПП-1, который экспрессируется в хороидном сплетении людей и грызунов [88]. Экзендин-4 показал опосредованное Р-ГПП-1 снижение ВЧД у грызунов с индуцированной гидроцефалией за счет подавления активности Na⁺- и K⁺-зависимой аденозинтрифосфатазы в хороидном сплетении [89]. Это дает основания полагать, что АР-ГПП-1 можно применять также и для лечения головных болей, связанных с ВЧД. В открытом, одноцентровом предварительном исследовании типа случай-контроль изучались эффекты АР-ГПП-1 у людей с идиопатической внутричерепной гипертензией (ИВЧГ) и ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) (рис. 4С) [90]. Опытная группа ($n = 13$) получала семаглутид или лираглутид вместе со стандартными мерами, направленными на снижение веса, тогда как в контрольной группе ($n = 26$) применялись только стандартные меры по снижению веса [90]. Через 6 месяцев у участников группы, получавшей АР-ГПП-1, снижение веса было значительно больше, чем в контрольной группе [90]. Это снижение веса сопровождалось сокращением головной боли в днях и снижением потребности в ацетазоламиде [90].

ОБСУЖДЕНИЕ

В текущем обзоре рассматриваются эволюционирующие знания о роли АР-ГПП-1 в лечении различных болевых состояний, наряду с традиционным применением для лечения метаболических заболеваний. Как универсальные терапевтические средства, АР-ГПП-1 показали свою пользу при ряде болевых синдромов, включая воспалительную ноцицепцию, висцеральную гиперчувствительность, нейропатическую боль, ДПН, раковую боль и головные боли (рис. 1). В условиях воспалительной боли доклинические исследования показали устойчивый противовоспалительный и антиноцицептивный эффект за счет высвобождения β -эндорфина в спинном мозге и модуляции микроглии [23, 27]. В условиях ОА доклинические модели подчеркивают прямое антикатаболическое и иммуномодулирующее действие (т. е. лираглутид снижает содержание ИЛ-6, ММП-3) [38]. АР-ГПП-1 показали себя многообещающими для регуляции нервной системы кишечника, иммунной системы и эндокринных путей, предлагая терапевтический потенциал для лечения таких состояний, как СРК [42–49, 51]. Доклинические данные подтверждают роль АР-ГПП-1 в облегчении нейропатической боли за счет модуляции активности микроглии, выработки воспалительных цитокинов и высвобождения β -эндорфина [55, 57, 60, 62–66]. АР-ГПП-1 также подавляли воспалительную сигнализацию, способствуя эффективности обезболивания при нейропатической боли, особенно хронической [56, 61]. В особенности, обезболивающий эффект достигается без развития толерантности, что дает значительное преимущество над традиционными стратегиями облегчения боли. АР-ГПП-1 облегчали ДПН по разным механизмам, включая уменьшение воспаления, окислительного стресса и ремоделирования внеклеточного матрикса, одновременно нормализуя структуру, функцию нервов и энергетический метаболизм [11, 12, 26, 71–78]. Обнаружено, что АР-ГПП-1 модулируют патогенез и прогрессирование мигрени за счет ослабления нейровоспаления и подавления гиперактивности нейронов [86, 87]. АР-ГПП-1 также снижают ВЧД и облегчают симптомы головной боли. Связанные с такими состояниями, как ИВЧГ, особенно у женщин [90–93]. АР-ГПП-1 показали значительный потенциал в качестве нового класса препаратов для облегчения онкологической боли. Доклинические данные показывают, что активация Р-ГПП-1 в спинном мозге ослабляет аллодинию за счет высвобождения β -эндорфина [23]. Однако клинических исследований на людях для подтверждения эффективности пока не проводилось.

ВЫВОД И ПЕРСПЕКТИВЫ

Появляющиеся доклинические данные дают основания полагать, что АР-ГПП-1 могут представлять собой новый класс препаратов для облегчения боли.

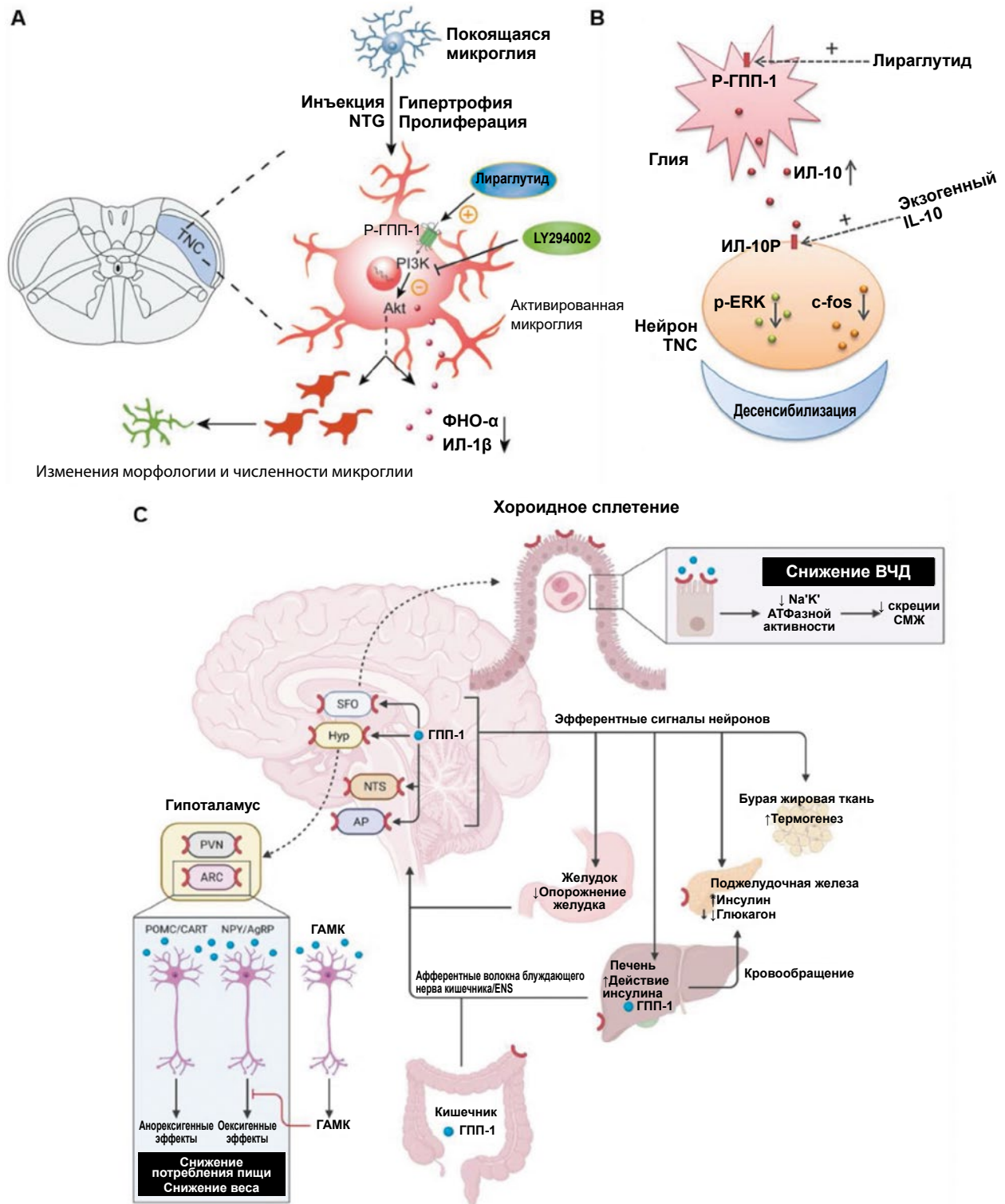


Рис. 4. (А) Лечение лираглутидом подавляло пролиферацию микроглиальных клеток, морфологические изменения и экспрессию воспалительных цитокинов посредством пути PI3K/Akt у мышей с ХМ. Воспроизводится по условиям лицензии CC-BY 4.0 [86]. Авторское право 2021, Springer Nature. (В) Лираглутид активировал глиальные Р-ГПП-1 и способствовал высвобождению ИЛ-10 в КЯТН мышей с ХМ. Воспроизводится с разрешения [87]. Авторское право 2023, Elsevier. (С) ГПП-1, секретируемый в кишечнике, достигал хоройдного сплетения, снижая активность Na⁺/K⁺ АТФазы, приводя к снижению секреции СМЖ и, следовательно, снижению ВЧД. Воспроизводится по условиям лицензии CC-BY 4.0 [90]. Авторское право 2023, Springer Nature.

Сокращения: Р-ГПП-1 — рецептор глюкагоноподобного пептида-1; TNC — каудальное ядро тройничного нерва; NTG — нитроглицерин; PI3K — фосфатидилинозит-3-киназа; Akt — протеинкиназа В; ФНО- α — фактор некроза опухолей- α ; ИЛ-1 β — интерлейкин-1 β ; ИЛ-10 — интерлейкин-10; ИЛ-10Р — рецептор интерлейкина-10; p-ERK — фосфорилированный ERK; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; SFO — субфорикулярный орган; Нур — гипоталамус; NTS — ядро одиночного пути; AP — самое заднее поле; PVN — паравентрикулярное ядро; ARC — дугообразное ядро; POMC — проопиомеланокортин; CART — транскрипт, регулируемый кокаином и амфетамином; NPY — нейропептид Y; AgRP — пептид, родственный агутти; ГАМК — γ -аминомасляная кислота; ВЧД — внутричерепное давление; СМЖ — спинномозговая жидкость.

Комментарий главного редактора

Включение семаглутида (2,4 мг) в новейшие российские клинические рекомендации по лечению ожирения (2024) как одного из препаратов первой линии, обеспечивающего выраженное снижение массы тела, преимущественно за счет висцеральной жировой ткани, длительное удержание достигнутого результата, предопределило потребность в доступных и безопасных препаратах. Препарат Велгия® (ПАО «Промомед») — первый полностью отечественный семаглутид, соответствующий всем требованиям рекомендаций. Велгия® производится на основе оригинальной технологии твердофазного химического синтеза (ТФХС) и очистки активной фармацевтической субстанции (АФС), разработанной ПАО «Промомед». Данная методика позволила существенно снизить количество дополнительных примесей по сравнению с препаратами-предшественниками, что способствует повышению эффективности и безопасности терапии.

В мае 2025 г. появился новый вариант Велгии — Велгия® Эко, который не содержит консервантов: только семаглутид и буферный раствор, что помогает снизить риск аллергических реакций и повысить безопасность длительной терапии. Велгия® Эко выпускается в однодозовых одноразовых автоинжекторах, интуитивно-понятных и удобных для использования. Внедрение в клиническую практику препаратов Велгия® (семаглутид 2,4 мг) и Велгия® Эко, созданных на основе инновационной технологии химического синтеза, представляется значимым событием, расширяющим возможности лечения пациентов с ожирением в РФ.

Хотя начальные клинические наблюдения показали многообещающий эффект при определенных состояниях, таких как ДПН, СРК и ИВЧГ, необходимы тщательные клинические исследования для подтверждения их эффективности, изучения механизмов, независимых от потери веса, и установления подробных профилей безопасности при разных болезненных состояниях. В настоящее время многие АР-ГПП-1 уже одобрены для лечения диабета и ожирения, и их можно было бы применять также с другой целью — для облегчения болевых синдромов. Такое применение в новых целях соответствует парадигмам прецизионной медицины, позволяя индивидуально подбирать подходы для пациентов с сопутствующими нарушениями, такими как ожирение, диабет и хроническая боль. Однако их перенос в клиническую практику зависит от заполнения критических пробелов, включая необходимость в тщательных исследованиях с участием людей, долговременной оценке безопасности и прояснения механизмов.

При будущих исследованиях следует отдавать приоритет разработке агонистов нового поколения, исследованию комбинированной терапии и интегрированных подходов доказательной медицины, чтобы оптимизировать результаты пациентов. Заполнив эти пробелы, АР-ГПП-1 могли бы ознаменовать новую эру в лечении боли, дав надежду пациентам с устойчивыми или сложными болевыми синдромами.



Литература

- Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, Gao J (2024) Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther* 9 (1):234. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>
- D'Alessio D (2016) Is GLP-1 a hormone: whether and when? *J Diabetes Investig* 7 (suppl 1):150–55. <https://doi.org/10.1111/jdi.12466>
- Mentlein R (2009) Mechanisms underlying the rapid degradation and elimination of the incretin hormones GLP-1 and GIP. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23 (4):443–452. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.03.005>
- Deacon CF (2004) Circulation and degradation of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 36 (11–12):761–765. <https://doi.org/10.1055/s-2004-0826160>
- Campbell JE, Drucker DJ (2013) Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 17 (6):819–837. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>
- Sun L, Zheng ZM, Shao CS, Zhang ZY, Li MW, Wang L, Wang H, Zhao GH, Wang P (2022) Rational design by structural biology of industrializable, long-acting antihyperglycemic GLP-1 receptor agonists. *Pharmaceutics* (Basel) 615. <https://doi.org/10.3390/ph15060740>
- Gilbert MP, Pratley RE (2020) GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of Head-to-head clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11:178. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00178>
- Ibrahim SS, Ibrahim RS, Arabi B, Brockmueller A, Shakibaei M, Busselberg D (2024) The effect of GLP-1R agonists on the medical triad of obesity, diabetes, and cancer. *Cancer Metastasis Rev* 43 (4):1297–1314. <https://doi.org/10.1007/s10555-024-0192-9>
- Laurindo LF, Barbalho SM, Guiguer EL, da Silva Soares M, de Souza GA, Fidalgo TM, Araujo AC, de Souza Gonzaga HF, de Bortoli Teixeira D, de Silva Ullmann O, Sloan T, Sloan KP LA (2022) GLP-1a: going beyond traditional use. *Int J Mol Sci* 23 (2). <https://doi.org/10.3390/ijms23020739>
- Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR (2019) GLP-1: molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int* 128:94–105. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>
- Ma J, Shi M, Zhang X, Liu X, Chen J, Zhang R, Wang X, Zhang H (2018) GLP-1R agonists ameliorate peripheral nerve dysfunction and inflammation via p38 MAPK/NF-κB signaling pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Mol Med* 41 (5):2977–2985. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3509>
- Moustafa PE, Abdelkader NF, El Awdan SA, El-Shabrawy OA, Zaki HF (2018) Liraglutide ameliorated peripheral neuropathy in diabetic rats: involvement of oxidative stress, inflammation and extracellular matrix remodeling. *J Neurochem* 146 (2):173–185. <https://doi.org/10.1111/jnc.14336>
- Mohiuddin MS, Himeno T, Inoue R, Miura-Yura E, Yamada Y, Nakai-Shimoda H, Asano S, Kato M, Motegi M, Kondo M, Seino Y, Tsunekawa S, Kato Y, Suzuki A, Naruse K, Kato K, Nakamura J, Kamiya H (2019) Glucagon-like Peptide-1 receptor agonist protects dorsal Root Ganglion neurons against oxidative insult. *J Diabetes Res* 2019 (9426014). <https://doi.org/10.1155/2019/9426014>
- McIntyre RS, Powell AM, Kaidanovich-Beilin O, Soczynska JK, Alsuwaidan M, Woldeyohannes HO, Kim AS, Gallagher LA (2013) The neuroprotective effects of GLP-1: possible treatments for cognitive deficits in individuals with mood disorders. *Behav Brain Res* 237:164–171. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.021>
- Zhang L, Zhang W, Tian X (2023) The pleiotropic of GLP-1/GLP-1R axis in central nervous system diseases. *Int J Neurosci* 133 (5):473–491. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1924707>
- Meissner WG, Remy P, Giordana C, Maltete D, Derkinderen P, Houeto JL, Anheim M, Benatru I, Boraud T, Brefel-Courbon C, Carriere N, Catala H, Colin O, Corvol JC, Damier P, Dellapina E, Devos D, Drapier S, Fabbri M, Ferrier V, Foubert-Samier A, Frismand-Kryloff S, Georget A, Germain C, Grimaldi S, Hardy C, Hopes L, Krystkowiak P, Laurens B, Lefaucheur R, Mariani LL, Marques A, Marse C, Ory-Magne F, Rigalleau V, Salhi H, Saubion A, Stott SRW, Thalamos C, Thiriez C, Tir M, Wyse RK, Benard A, Rascol O, Group LS (2024) Trial of Lixisenatide in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 390 (13):1176–1185. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312323>
- Kopp KO, Glotfelty EJ, Li Y, Greig NH (2022) Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Res* 186:106550. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106550>

18. Watson KT, Wroolie TE, Tong G, Foland-Ross LC, Frangou S, Singh M, McIntyre RS, Roat-Shumway S, Myoraku A, Reiss AL, Rasgon NL (2019) Neural correlates of liraglutide effects in persons at risk for Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 356:271–278. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.08.006>
19. Tang H, Lu Y, Okun MS, Donahoe WT, Ramirez-Zamora A, Wang F, Huang Y, Armstrong M, Svensson M, Virnig BA, DeKosky ST, Bian J, Guo J (2024) Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists and risk of Parkinson's Disease in patients with type 2 diabetes: a Population-based Cohort Study. *Mov Disord* 39 (11):1960–1970. <https://doi.org/10.1002/mds.29992>
20. Athauda D, MacLagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, Hibbert S, Budnik N, Zampieri L, Dickson J, Li Y, Aviles-Olmos I, Warner TT, Limousin P, Lees AJ, Greig NH, Tebbis S, Foltynie T (2017) Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 390 (10103):1664–1675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31585-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31585-4)
21. Du H, Meng X, Yao Y, Xu J (2022) The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:1033479. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1033479>
22. Reich N, Holscher C (2022) The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: an in-depth review. *Front Neurosci* 16:970925. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.970925>
23. Gong N, Xiao Q, Zhu B, Zhang CY, Wang YC, Fan H, Ma AN, Wang YX (2014) Activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors specifically suppresses pain hypersensitivity. *J Neurosci* 34 (15):5322–5334. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4703-13.2014>
24. Aykan DA, Kesim M, Ayan B, Kurt A (2019) Anti-inflammatory and antinociceptive activities of glucagon-like peptides: evaluation of their actions on serotonergic, nitric, and opioidergic systems. *Psychopharmacology* 236 (6):1717–1728. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5154-7>
25. Park CK, Go EJ, Jo H, Hwang SM, Rahman MM, Park J, Lee JY, Jo YY, Jung Y, Berta T, Kim YH (2024) GLP-1 and its derived peptides mediate Pain Relief through Direct TRPV1 inhibition without affecting Thermoregulation. *Res Sq*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4233732/v1>
26. Gateva P, Hristov M, Ivanova N, Vasileva D, Ivanova A, Sabit Z, Bogdanov T, Apostolova S, Tzoneva R (2024) Antinociceptive behavior, glutamine/glutamate, and neopterin in early-stage streptozotocin-induced diabetic neuropathy in liraglutide-treated mice under a standard or enriched environment. *Int J Mol Sci* 25. <https://doi.org/10.3390/ijms251910786>
27. Fan H, Gong N, Li TF, Ma AN, Wu XY, Wang MW, Wang YX (2015) The non-peptide GLP-1 receptor agonist WB4–24 blocks inflammatory nociception by stimulating beta-endorphin release from spinal microglia. *Br J Pharmacol* 172 (1):64–79. <https://doi.org/10.1111/bph.12895>
28. Gong N, Fan H, Ma AN, Xiao Q, Wang YX (2014) Geniposide and its iridoid analogs exhibit antinociception by acting at the spinal GLP-1 receptors. *Neuropharmacology* 84:31–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.04.007>
29. Cho PG, Jang JH, Ko S, Shin DA, Chung S, Chang MC (2023) The Effect of Evogliptin Tartrate on Controlling Inflammatory Pain. *Biomedicines* 11:11. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112990>
30. Balogh M, Varga BK, Karadi DA, Riba P, Puskar Z, Kozsuresk M, Al-Khrasani M, Kiraly K (2019) Similarity and dissimilarity in antinociceptive effects of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors, Diprotin A and vildagliptin in rat inflammatory pain models following spinal administration. *Brain Res Bull* 147:78–85. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.02.001>
31. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, Kington RS, Lane NE, Nevitt MC, Zhang Y, Sowers M, McAlindon T, Spector TD, Poole AR, Yanovski SZ, Ateshian G, Sharma L, Buckwalter JA, Brandt KD, Fries JF (2000) Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 133 (8):635–646. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016>
32. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R (2014) Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons – a scoping review. *Obes Rev* 15 (7):578–586. <https://doi.org/10.1111/obr.12173>
33. Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M, Barrett D, Cooper C (2001) Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 (5):622–627. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801585>
34. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P (2010) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 18 (4):476–499. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.01.013>
35. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 22 (3):363–388. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>
36. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, Doherty M, Geenen R, Hammond A, Kjekshus I, Lohmander LS, Lund H, Mallen CD, Nava T, Oliver S, Pavelka K, Pitsillidou I, da Silva JA, de la Torre J, Zanoli G, Vliet A, Vlieland TP (2013) European League Against Rheumatism recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 72 (7):1125–1135. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202745>
37. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P, American College of R (2012) American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64 (4):465–474. <https://doi.org/10.1002/acr.21596>
38. Meurot C, Martin C, Sudre L, Breton J, Bougault C, Rattenbach R, Bismuth K, Jacques C, Berenbaum F (2022) Liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, exerts analgesic, anti-inflammatory and anti-degradative actions in osteoarthritis. *Sci Rep* 12 (1):1567. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05323-7>
39. Chen J, Xie JJ, Shi KS, Gu YT, Wu CC, Xuan J, Ren Y, Chen L, Wu YS, Zhang XL, Xiao J, Wang DZ, Wang XY (2018) Glucagon-like peptide-1 receptor regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and the associated inflammatory response in chondrocytes and the progression of osteoarthritis in rat. *Cell Death Dis* 9 (2):212. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0217-y>
40. Gudbergsson H, Henriksen M, Waehrens EE, Overgaard A, Bliddal H, Christensen R, Boesen MP, Knop FKK, Astrup A, Rasmussen MU, Bartholdy C, Daugaard C, Bartels EM, Ellegaard K, Heitmann BL, Kristensen LE (2019) Effect of liraglutide on body weight and pain in patients with overweight and knee osteoarthritis: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *BMJ Open* 9 (5):e024065. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024065>
41. Zhu H, Zhou L, Wang Q, Cai Q, Yang F, Jin H, Chen Y, Song Y, Zhang C (2023) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a disease-modifying therapy for knee osteoarthritis mediated by weight loss: findings from the Shanghai Osteoarthritis Cohort. *Ann Rheum Dis* 82 (9):1218–1226. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-223845>
42. Samajdar SS, Bhaduri G, Ghoshal PK, Mukherjee S, Pal J, Chatterjee N, Joshi SR (2024) Dual effects of dulaglutide on glycemic control and knee osteoarthritis pain in elderly patients with type 2 diabetes. *Pain Manag* 14 (7):365–373. <https://doi.org/10.1080/17581869.2024.2402214>
43. Li H, Chen J, Li B, Fang X (2020) The protective effects of dulaglutide against advanced glycation end products (AGEs) — induced degradation of type II collagen and aggrecan in human SW1353 chondrocytes. *Chem Biol Interact* 322:108968. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.108968>
44. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Udden Hemmingsson J, Hjelmæsaeth J, Hoffmann Morville T, Koroleva A, Skov Neergaard J, Velez Sanchez P, Wharton S, Wizert A, Kristensen LE, Group SS (2024) Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 391 (17):1573–1583. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2403664>
45. Collins SM, Piche T, Rampal P (2001) The putative role of inflammation in the irritable bowel syndrome. *Gut* 49 (6):743–745. <https://doi.org/10.1136/gut.4.9.6.743>
46. Heaton KW, Ghosh S, Braddon FE (1991) How bad are the symptoms and bowel dysfunction of patients with the irritable bowel syndrome? A prospective, controlled study with emphasis on stool form. *Gut* 32 (1):73–79. <https://doi.org/10.1136/gut.3.2.1.73>
47. Anand U, Yangou Y, Akbar A, Quick T, MacQuillan A, Fox M, Sinisi M, Korchev YE, Jones B, Bloom SR, Anand P (2018) Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) expression by nerve fibres in inflammatory bowel disease and functional effects in cultured neurons. *PLoS ONE* 13 (5):e0198024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198024>
48. O'Brien R, O'Malley D (2020) The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, ameliorated gastrointestinal dysfunction in the Wistar Kyoto rat model of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 32 (2):e13738. <https://doi.org/10.1111/nmo.13738>
49. Yang Y, Cui X, Chen Y, Wang Y, Li X, Lin L, Zhang H (2014) Exendin-4, an analogue of glucagon-like peptide-1, attenuates hyperalgesia through serotonergic pathways in rats with neonatal colonic sensitivity. *J Physiol Pharmacol* 65 (3):349–357
50. Cui X, Zhao X, Wang Y, Yang Y, Zhang H (2020) Glucagon — like peptide — 1 analogue exendin — 4 modulates serotonin transporter expression in intestinal epithelial cells. *Mol Med Rep* 21 (4):1934–1940. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10976>
51. Nozu T, Miyagishi S, Kumei S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T (2018) Glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, improves visceral sensation and gut permeability in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 33 (1):232–239. <https://doi.org/10.1111/jgh.13808>
52. Hellstrom PM, Hein J, Bytzer P, Björnsson E, Kristensen J, Schambye H (2009) Clinical trial: the glucagon-like peptide-1 analogue ROSE-010 for management of acute pain in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 29 (2):198–206. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03870.x>
53. Li ZY, Zhang N, Wen S, Zhang J, Sun XL, Fan XM, Sun YH (2017) Decreased glucagon-like peptide-1 correlates with abdominal pain in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 41 (4):459–465. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.12.007>
54. Touny AA, Kenny E, Mansson M, Webb DL, Hellstrom PM (2022) Pain relief and pain intensity response to GLP-1 receptor agonist ROSE-010 in irritable bowel syndrome: clinical study cross-analysis with respect to patient characteristics. *Scand J Gastroenterol* 57 (7):783–791. <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2041084>
55. Wu HY, Tang XQ, Mao XF, Wang YX (2017) Autocrine Interleukin-10 mediates Glucagon-Like Peptide-1 receptor-Induced spinal microglial beta-endorphin expression. *J Neurosci* 37 (48):11701–11714. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1799-17.2017>

56. Ma L, Ju P, Wang W, Wei J, Wang W, Zhao M, Ahmad KA, Wang Y, Chen J (2021) Microglial activation of GLP-1R signaling in Neuropathic Pain promotes Gene expression adaption involved in inflammatory responses. *Neural Plast* 2021:9923537. <https://doi.org/10.1155/2021/9923537>
57. Noguchi T, Katoh H, Nomura S, Okada K, Watanabe M (2024) The GLP-1 receptor agonist exenatide improves recovery from spinal cord injury by inducing macrophage polarization toward the M2 phenotype. *Front Neurosci* 18:1342944. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1342944>
58. Nomura S, Katoh H, Yanagisawa S, Noguchi T, Okada K, Watanabe M (2023) Administration of the GLP-1 receptor agonist exenatide in rats improves functional recovery after spinal cord injury by reducing endoplasmic reticulum stress. *IBRO Neurosci Rep* 15:225–234. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.09.003>
59. Maretty L, Gill D, Simonsen L, Soh K, Zagkos L, Galanakis M, Sibbesen J, Iglesias MT, Secher A, Valkenborg D, Purnell JQ, Knudsen LB, Tahrani AA, Geybels M (2025) Proteomic changes upon treatment with semaglutide in individuals with obesity. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03355-2>
60. Cui SS, Feng XB, Zhang BH, Xia ZY, Zhan LY (2020) Exendin-4 attenuates pain-induced cognitive impairment by alleviating hippocampal neuroinflammation in a rat model of spinal nerve ligation. *Neural Regen Res* 15 (7):1333–1339. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.272620>
61. Zhang LQ, Zhang W, Li T, Yang T, Yuan X, Zhou Y, Zou Q, Yang H, Gao F, Tian Y, Mei W, Tian XB (2021) GLP-1R activation ameliorated novel-object recognition memory dysfunction via regulating hippocampal AMPK/NF-kappaB pathway in neuropathic pain mice. *Neurobiol Learn Mem* 182:107463. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107463>
62. Kuthati Y, Rao VN, Busa P, Wong CS (2021) Teneilglutinin exerts Antinociceptive effects in rat model of partial sciatic nerve transection induced neuropathic pain. *Antioxid (Basel)* 10. <https://doi.org/10.3390/antiox10091438>
63. Zhu B, Gong N, Fan H, Peng CS, Ding XJ, Jiang Y, Wang YX (2014) Lamiophlomis Rotata, an orally available tibetan herbal painkiller, specifically reduces pain hypersensitivity states through the activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors. *Anesthesiology* 121 (4):835–851. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000320>
64. Fan H, Li TF, Gong N, Wang YX (2016) Shanzhiside methylester, the principle effective iridoid glycoside from the analgesic herb Lamiophlomis Rotata, reduces neuropathic pain by stimulating spinal microglial beta-endorphin expression. *Neuropharmacology* 101:98–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.09.010>
65. Xu M, Wu HY, Liu H, Gong N, Wang YR, Wang YX (2017) Morroniside, a secoiridoid glycoside from Cornus officinalis, attenuates neuropathic pain by activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors. *Br J Pharmacol* 174 (7):580–590. <https://doi.org/10.1111/bjp.13720>
66. Tang X, Wu H, Mao X, Li X, Wang Y (2020) The GLP-1 receptor agonist morroniside attenuates neuropathic pain via spinal microglial expression of IL-10 and beta-endorphin. *Biochem Biophys Res Commun* 530 (3):494–499. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.080>
67. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, Xue H, Liu Y, Zhang Y (2021) GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12:721135. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.721135>
68. Belo TCA, Santos GX, da Silva BEG, Rocha BLG, Abdala DW, Freire LAM, Rocha FS, Galdino G (2023) IL-10/beta-Endorphin-mediated neuroimmune modulation on Microglia during Antinociception. *Brain Sci* 13:5. <https://doi.org/10.3390/brainsci13050789>
69. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Beccia D, Brin C, Alfano M, Di Salvo J, Epifani R, Piacevole A, Tagliaferri G, Rocco M, Iadiccio I, Docimo G, Rinaldi L, Sardu C, Salvatore T, Marfella R, Sasso FC (2023) Peripheral neuropathy in diabetes Mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options. *Int J Mol Sci* 24 (4). <https://doi.org/10.3390/ijms24043554>
70. Bai Y, Ma JH, Yu Y, Wang ZW (2022) Effect of cognitive-behavioral therapy or mindfulness therapy on Pain and Quality of Life in patients with Diabetic Neuropathy: a systematic review and Meta-analysis. *Pain Manag Nurs* 23 (6):861–870. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2022.05.005>
71. Pandey S, Mangmool S, Madreiter-Sokolowski CT, Wichaiyo S, Luangmonkong T, Parichitkanond W (2023) Exendin-4 protects against high glucose-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress in SH-SY5Y neuroblastoma cells through GLP-1 receptor/Epac/Akt signaling. *Eur J Pharmacol* 954:175896. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175896>
72. Qi L, Gao R, Chen Z, Lin D, Liu Z, Wang L, Lin L, Liu X, Liu X, Liu L (2022) Liraglutide reduces oxidative stress and improves energy metabolism in methylglyoxal-induced SH-SY5Y cells. *Neurotoxicology* 92:166–179. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.08.007>
73. Jolivald CG, Fineman M, Deacon CF, Carr RD, Calcutt NA (2011) GLP-1 signals via ERK in peripheral nerve and prevents nerve dysfunction in diabetic mice. *Diabetes Obes Metab* 13 (11):990–1000. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01431.x>
74. Shekunova EV, Kashkin VA, Muzhikyan ACapital AC, Makarova MN, Balabanyan VY, Makarov VG (2020) Therapeutic efficacy of arginine-rich exenatide on diabetic neuropathy in rats. *Eur J Pharmacol* 866:172835. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172835>
75. Zhang Q, Li Q, Liu S, Zheng H, Ji L, Yi N, Bao W, Zhu X, Sun W, Liu X, Zhang S, Zuo C, Li Y, Xiong Q, Lu B (2022) Glucagon-like peptide-1 receptor agonist attenuates diabetic neuropathic pain via inhibition of NOD-like receptor protein 3 inflammasome in brain microglia. *Diabetes Res Clin Pract* 186:109806. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109806>
76. Zhang Y, Zhang Q, Bai Y, Zheng H, Ji L, Zhu X, Sun W, Liu X, Zhang S, Li Y, Lu B (2023) Glycogen synthase kinase-3beta involves in the analgesic effect of liraglutide on diabetic neuropathic pain. *J Diabetes Complications* 37 (3):108416. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2023.108416>
77. Eissa RG, Eissa NG, Eissa RA, Diab NH, Abdelshafi NA, Shaheen MA, Elsabahy M, Hammad SK (2023) Oral prontosomal Amitriptyline and liraglutide for management of diabetic neuropathy: exceptional control over hyperglycemia and neuropathic pain. *Int J Pharm* 647:123549. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123549>
78. Lee SQ, Kuthati Y, Huang WH, Wong CS (2024) Semaglutide ameliorates Diabetic Neuropathic Pain by inhibiting Neuroinflammation in the spinal cord. *Cells* 13:22. <https://doi.org/10.3390/cells13221857>
79. Bianchi R, Cervellini I, Porretta-Serapiglia C, Oggioni N, Burkey B, Ghezzi P, Cavaletti G, Lauria G (2012) Beneficial effects of PKF275–055, a novel, selective, orally bioavailable, long-acting dipeptidyl peptidase IV inhibitor in streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther* 340 (1):64–72. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.181529>
80. Ponirakis G, Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, Zirie MA, Qazi M, Almuhannadi H, Petropoulos IN, Khan A, Gad H, Migahid O, Megahed A, Al-Mohannadi S, AlMarri F, Al-Khayat F, Mahfoud Z, Al-Hamad H, Ramadan M, DeFronzo R, Malik RA (2021) Painful diabetic neuropathy is associated with increased nerve regeneration in patients with type 2 diabetes undergoing intensive glycemic control. *J Diabetes Investig* 12 (9):1642–1650. <https://doi.org/10.1111/jdi.13544>
81. Dhanapalaratnam R, Issar T, Lee ATK, Poynten AM, Milner KL, Kwai NCG, Krishnan AV (2024) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists reverse nerve morphological abnormalities in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetologia* 67 (3):561–566. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06072-6>
82. Liu C, Wu T, Ren N (2023) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of diabetic peripheral neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14:1268619. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1268619>
83. Sango K, Takaku S, Tsukamoto M, Niimi N, Yako H (2022) Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists as potential myelination-inducible and anti-demyelinating remedies. *Front Cell Dev Biol* 10:950623. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.950623>
84. Liu WJ, Jin HY, Lee KA, Xie SH, Baek HS, Park TS (2011) Neuroprotective effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist, synthetic exendin-4, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Pharmacol* 164 (5):1410–1420. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01272.x>
85. Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, Holst JJ (2017) Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 28 (2):88–103. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.10.001>
86. Jing F, Zou Q, Wang Y, Cai Z, Tang Y (2021) Activation of microglial GLP-1R in the trigeminal nucleus caudalis suppresses central sensitization of chronic migraine after recurrent nitroglycerin stimulation. *J Headache Pain* 22 (1):86. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01302-x>
87. Jing F, Zou Q, Pu Y (2023) GLP-1R agonist liraglutide attenuates pain hypersensitivity by stimulating IL-10 release in a nitroglycerin-induced chronic migraine mouse model. *Neurosci Lett* 812:137397. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137397>
88. Zhou C, Zhou Y, Liu L, Jiang H, Wei H, Zhou C, Ji X (2024) Progress and recognition of idiopathic intracranial hypertension: a narrative review. *CNS Neurosci Ther* 30 (8):e14895. <https://doi.org/10.1111/cns.14895>
89. Botfield HF, Uldall MS, Westgate CSJ, Mitchell JL, Hagen SM, Gonzalez AM, Hodson DJ, Jensen RH, Sinclair AJ (2017) A glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces intracranial pressure in a rat model of hydrocephalus. *Sci Transl Med* 9:404. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan0972>
90. Krajnc N, Itariu B, Macher S, Marik W, Harreiter J, Michl M, Novak K, Wober C, Pemp B, Bsteh G (2023) Treatment with GLP-1 receptor agonists is associated with significant weight loss and favorable headache outcomes in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain* 24 (1):89. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01631-z>
91. Mitchell JL, Lyons HS, Walker JK, Yiangou A, Grech O, Alimajstorovic Z, Greig NH, Li Y, Tsermoulas G, Brock K, Mollan SP, Sinclair AJ (2023) The effect of GLP-1 RA exenatide on idiopathic intracranial hypertension: a randomized clinical trial. *Brain* 146 (5):1821–1830. <https://doi.org/10.1093/brain/awad003>
92. Grech O, Mitchell JL, Lyons HS, Yiangou A, Thaller M, Tsermoulas G, Brock K, Mollan SP, Sinclair AJ (2024) Effect of glucagon like peptide-1 receptor agonist exenatide, used as an intracranial pressure lowering agent, on cognition in idiopathic intracranial hypertension. *Eye (Lond)* 38 (7):1374–1379. <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02908-y>
93. Heckel B (2024) Idiopathic intracranial hypertension after Abrupt Cessation of Medication: a Case Report of Abrupt Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor Agonist Cessation and Review of the literature. *Curr Pain Headache Rep* 28 (6):453–456. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-041215-9>

Велгия® ЭКО

семаглутид 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 1,7 мг, 2,4 мг

Чистая формула
ГАРМОНИЧНОГО СНИЖЕНИЯ ВЕСА



4 автоинжектора | 1 месяц



- ✔ Способствует клинически значимому и устойчивому снижению массы тела¹
- ✔ Инновационная система доставки – автоинжектор для интуитивно-понятного и удобного применения²
- ✔ Отсутствие консервантов в составе помогает снизить риски побочных реакций³
- ✔ Оригинальная технология синтеза и очистки субстанции семаглутида⁴



1. ОКЛП Велгия Велгия® эко ЛП-№(010345)-(PG-RU) от 28.05.2025)

2. Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Измайлова М.Я. Современные представления о плейотропных эффектах семаглутида в широкой популяции пациентов. Терапия. 2025;11(3):145–154. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2025.3.145-154>

3. Отчет Европейского агентства лекарственных средств (EMA), Benzyl alcohol and benzoic acid group used as excipients EMA/CHMP/272866/2013

4. А.С. Аметов Сравнительное исследование фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата для лечения ожирения на основе семаглутида. Фармация и фармакология. 2024;12(3):231-246. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-3-231-246

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Концепция клеточного старения в развитии БНЧС и современные подходы к терапии

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

*Не важно сколько в твоей жизни дней!
А важно сколько жизни в твоих днях!*

Боль в нижней части спины (БНЧС) занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья.

Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators

Феномен клеточного старения впервые был описан как предел деления нормальных клеток в культуре. С момента первого упоминания и вплоть до недавнего времени основной акцент при изучении клеточного старения был сделан на внутриклеточных изменениях, сопровождающих этот процесс. Наибольшее внимание уделялось необратимой остановке пролиферации стареющих клеток и двум логично вытекающим физиологическим следствиям — супрессии канцерогенеза за счет прекращения роста поврежденных клеток и ускорению организменного старения ввиду ухудшения репарации тканей с возрастом. Однако в настоящее время наблюдается смещение акцентов при исследовании клеточного старения. Оказалось, что стареющие клетки через ауто / паракринный механизм могут влиять на клетки микроокружения, секретируя множество различных факторов, включая цитокины, хемокины, протеазы и ростовые факторы. Такой профиль секретируемых стареющими клетками молекул получил название ассоциированного со старением секреторного фенотипа (senescence-associated secretory phenotype, SASP). На сегодняшний день известно, что SASP опосредует участие стареющих клеток в самых разнообразных биологических процессах, включая регенерацию, ремоделирование тканей, эмбриогенез, воспаление и туморогенез [1].

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ФЕНОТИПА, АССОЦИИРОВАННОГО С КЛЕТОЧНЫМ СТАРЕНИЕМ — SASP

Термин SASP впервые использовали в 2008 г. для обозначения факторов, секретируемых стареющими клетками [2]. На сегодняшний день принята следующая классификация компонентов, входящих в SASP: растворимые сигнальные факторы, протеазы, нерастворимые белки внеклеточного матрикса и небелковые компоненты [3]. По молекулярным механизмам факторы SASP можно разделить на следующие группы [4]:

1) *Факторы, связывающиеся с рецептором.* В состав данной группы входят растворимые сигнальные молекулы, к которым относятся цитокины, хемокины и ростовые факторы. Эти факторы могут влиять на клетки микроокружения, взаимодействуя с соответствующими поверхностными рецепторами на их мембранах и, запуская таким образом, разные внутриклеточные сигнальные каскады. Наиболее известными представителями этой группы являются интерлейкины IL-6, IL-8, IL-1α, хемокины GROα, GROβ, CCL-2, CCL-5, CCL-16, CCL-26, CCL-20 и ростовые факторы HGF, FGF, TGFβ, GM-CSF [5].

2) *Факторы, действующие напрямую.* Эта группа включает матриксные металлопротеазы MMP-1, MMP-10, MMP-3 и сериновые протеазы: тканевый

активатор плазминогена (tPA) и урокиназный активатор плазминогена (uPA). Эти факторы способны расщеплять мембраносвязанные белки, разрушать сигнальные молекулы и ремоделировать внеклеточный матрикс, благодаря чему стареющие клетки могут модифицировать свое микроокружение. В эту группу можно отнести и маленькие небелковые компоненты, к которым относятся активные формы кислорода (АФК) и азота, повреждающие соседние клетки [6].

3) Регуляторные факторы. В эту группу входят тканевые ингибиторы металлопротеаз (TIMP), ингибитор активатора плазминогена (PAI) и белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста (IGFBP). Эти факторы не имеют собственной ферментативной активности, однако, связываясь с факторами, входящими в первую и вторую группы, регулируют их функционирование. Так, например, TIMP подавляют активность большинства MMP, PAI-1 функционирует преимущественно как ингибитор tPA и uPA, а IGFBP работают как белки-транспортеры IGF [7].

ДУАЛЬНОСТЬ ЭФФЕКТА КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ

В случае временного присутствия стареющих клеток аутокринный процесс играет положительную роль: во-первых, предотвращается пролиферация самих поврежденных клеток, а во-вто-

рых, активируется иммунный ответ, приводящий к их удалению [8].

Однако накопление стареющих клеток и длительная секреция SASP, способствующая распространению преждевременного старения на соседние клетки, может приводить к нарушению функционирования тканей, ускорению развития старения и различных возраст-ассоциированных заболеваний [9]. Например, повышенная секреция матричных металлопротеаз стареющими клетками играет важную роль в прогрессии таких патологий, как остеохондроз (ОХ), остеоартрит (ОА) и ишемическая болезнь сердца [10, 11]. Стареющие гладкомышечные клетки, секретирующие большие количества провоспалительных цитокинов, участвуют в развитии атеросклероза [12]. Повышение секреции TNFα стареющими Т-клетками вовлечено в механизм потери костной ткани [13]. Кроме того, сравнительно недавно для обозначения неинфекционного хронического системного воспаления, сопровождающего старение, в прогрессии которого секретируемые старыми клетками факторы SASP играют важнейшую роль, был введен термин inflammaging [14]. В контексте теории вклада хронического системного воспаления в патогенез заболеваний, ассоциированных с возрастом, заслуживает внимания обзор 2023 г., посвященный роли макрофагов в механизмах дегенерации межпо-

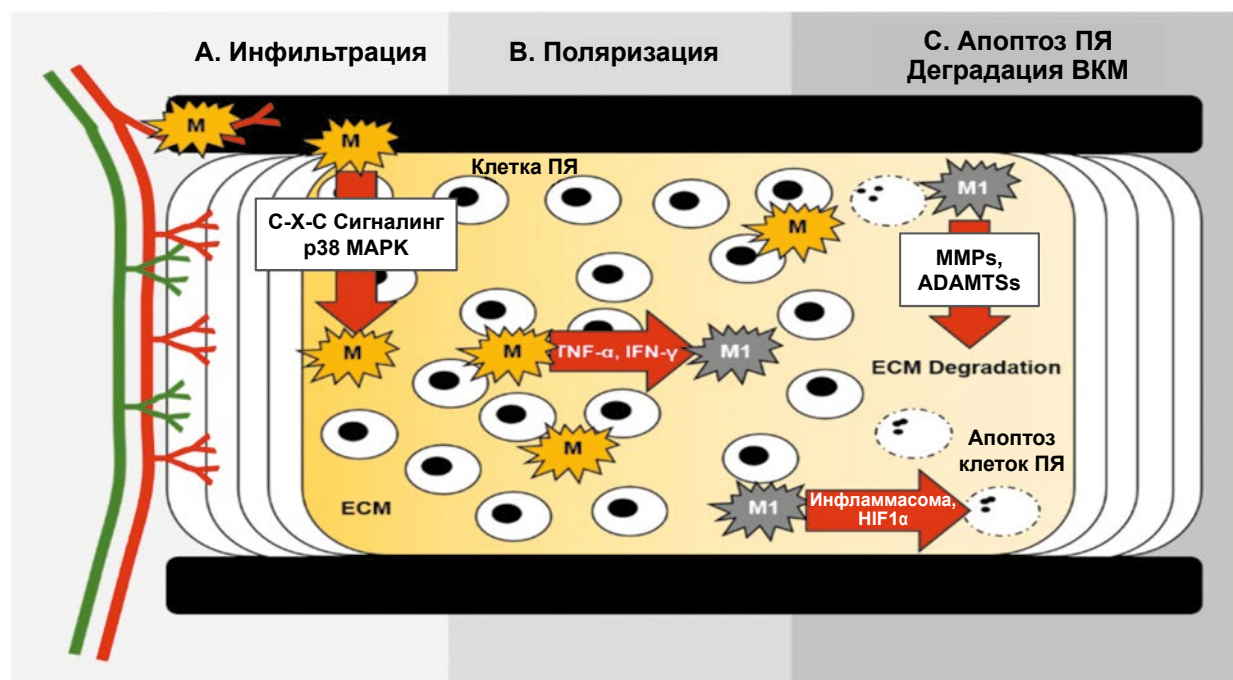


Рис. 1. Молекулярные механизмы дегенерации межпозвоночных дисков (МПД) при остеохондрозе и остеоартрите — роль макрофагов* [15]

* Молекулярный контроль макрофагов во время дегенерации межпозвоночного диска [МПД] (А). Сигналы C-X-C и p38 MAPK способствуют инфильтрации макрофагов в МПД во время дегенерации (В). TNF-α и IFN-γ в локальном микроокружении способствуют поляризации M1 во время дегенерации МПД (С). Активация инфламмосомы и сигнал HIF-1α влияют на апоптоз клеток пульпозного ядра (ПЯ), а продуцируемые макрофагами MMP и ADAMTS способствуют деградации внутриклеточного матрикса (ВКМ) в дегенерированных дисках.

звонковых дисков (МПД) [15]. В более ранних работах здоровые МПД рассматривались как иммунопривилегированные, аваскулярные структуры, но исследования последних десятилетий демонстрируют наличие кровеносных сосудов в наружном фиброзном кольце [16]. Это повышает потенциал инвазии иммунных клеток в МПД. При дегенеративных изменениях в МПД увеличение васкуляризации (врастание сосудистой сети в замыкательную пластинку и внутренние слои фиброзного кольца) способствует привлечению иммунных клеток, включая макрофаги, в диск, усиливая воспалительную реакцию и повышение уровня провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17 и TNF- α) и хемокинов, продуцируемых клетками МПД (рис. 1) [17, 18]. Цитокины стимулируют катаболическую реакцию, что приводит к потере внеклеточного матрикса и клеточному апоптозу [17].

Авторы обзора "Macrophages and Intervertebral Disc Degeneration", Korothe J. и соавт., сделали выводы о необходимости терапевтического воздействия на патологическую активность макрофагов для торможения деструктивных процессов, протекающих на фоне дегенеративных и воспалительных заболеваний опор-

но-двигательного аппарата, таких как ОХ и ОА, имеющих явную возраст-ассоциированную природу [15].

В 2017 г. в авторитетном журнале Cell была опубликована статья «Senescence in Health and Disease» двух исследователей Shenghui He и Norman Sharpless, дословный перевод названия которой звучит так — Старение в здоровье и болезни. Авторы определяют клеточное старение (или просто «старение») следующим образом — это вызванная стрессом длительная остановка клеточного цикла ранее репликативно — компетентных клеток, так называемая регулируемая реакция на стресс, которая меняет секреторный фенотип клетки на ассоциируемый со старением — SASP (рис. 2) [19].

Основная мысль авторов этой публикации заключается в том, что обилие стареющих клеток *in vivo* определяет «молекулярный», а не хронологический возраст. И из этого утверждения следует, что **торможение молекулярных путей клеточного старения позволяет терапевтически воздействовать на патологические процессы, ассоциированные с излишним накоплением «старых» клеток, в частности, с ОХ и ОА** [19].

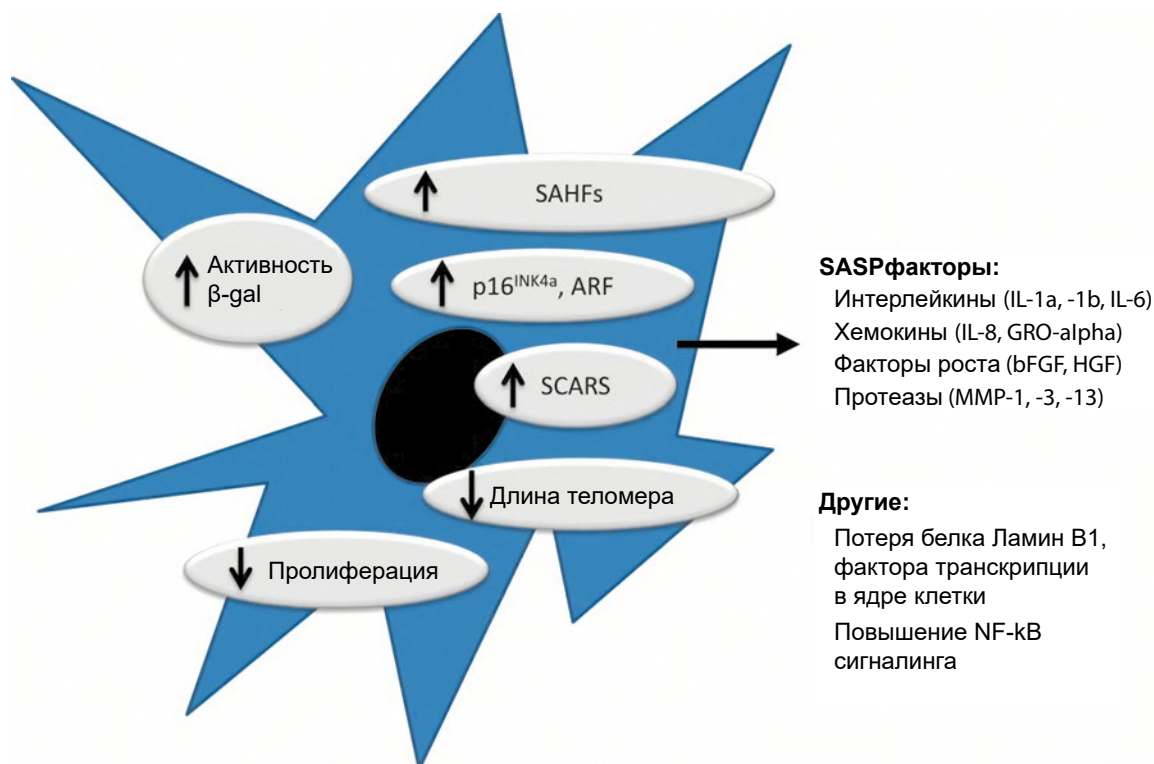


Рис. 2. Молекулярные характеристики клеточного старения* [19]

* Стареющие клетки демонстрируют длительную остановку роста, повышенную экспрессию продуктов локуса CDKN2a (p16INK4a и в меньшей степени ARF) и характерные изменения в клеточных структурах и экспрессии белков (например, выработка факторов SASP). Стареющие клетки *in vitro* демонстрируют изменения в клеточной морфологии (например, повышенное расплывание клеток) и повышенную активность SA- β -галактозидазы, но эти маркеры оказались менее полезными для распознавания *in vivo*. Несколько других маркеров (например, короткие теломеры; SCARS; активированный NF- κ B и ответ на повреждение ДНК; SAHF) часто связаны с клеточным старением, но эти маркеры не являются ни чувствительными, ни специфичными для состояния старения. Потеря белка Ламин B1, фактора транскрипции в ядре клетки, является интересным новым маркером старения, который находится в стадии изучения.

ОХ и ОА: РАЗНЫЕ ДИАГНОЗЫ — ЕДИНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОРНИ

Термин «остеохондроз» ввел немецкий ортопед Хильдебрандт в 1933 г., что явилось несомненным прогрессом, так как новое понятие пришло на смену устаревшему «радикулиту».

ОХ позвоночника (синонимы: дорсопатия, спондилез, спондилоартроз) — термин, означающий дегенеративные изменения МПД и сегментарную нестабильность нижней части позвоночного столба. Это заболевание с высокой гетерогенностью патогенетических механизмов, которое сопровождается потерей высоты диска, деграцией внеклеточного матрикса, инфильтрацией нервов и кровеносных сосудов в пульпозное ядро, инвазией воспалительных клеток и апоптозом хондроцитов [20].

ОА определяется как группа заболеваний, имеющих в основе воспалительное дегенеративно-дистрофическое поражение суставов, при которых баланс деграции и синтеза хряща и субхондральной кости нарушен, что ведет к деструкции хряща, пролиферативным реакциям хрящевой и костной ткани, сопровождаясь синовитом.

ОА характеризуется воспалением синовиальной оболочки сустава, которая пронизана кровеносными сосудами, активно участвующими в воспалительной реакции. ОА является наиболее распространенной формой артрита в мире. Его можно разделить на две категории: первичный и вторичный. Классически ОА проявляется болью в суставах и потерей функции, однако клинически заболевание очень изменчиво и может проявляться как клинически многогранное инвалидизирующее расстройство [21].

ОХ и ОА составляют общее понятие спондилоартроза. Причем ОА фасеточных (дугообразных) суставов рассматривается как истинный, так как фасеточные суставы являются обычными синовиальными, покрытыми гиалиновым хрящем, имеющими суставную полость и капсулу. При повреждении МПД при остеохондрозе наблюдается дегенерация хрящевой ткани с сопутствующим субхондральным склерозом и спондилезом. Но межпозвоночная хрящевая ткань является фиброзной, а не гиалиновой, как в суставах, хотя и содержит хондроитин сульфат, но в меньших пропорциях, в отличие от гиалина.

Общий знаменатель ОХ и ОА — это порочный круг воспаления и дегенерации, в основе которого лежат различные молекулярные механизмы, приводящие, в итоге, к разрушению МПД и суставного аппарата.

Основные клинические проявления ОХ и ОА — боль и нарушение функции. Болевой синдром полиморбиден и не всегда связан со степенью морфологических изменений, но на фоне боли снижается не только качество жизни, но и количество прожитых лет.

Исследования последних лет акцентируют внимание медицинского сообщества на необходимость терапевтического воздействия именно на молекулярные механизмы патогенеза ОХ и ОА, которые влияют на течение заболевания и прогноз на фоне купирования клинических проявлений патологического процесса. Симптом-модифицирующее (уменьшение боли) и структурно-модифицирующее (торможение дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике) действие препаратов из группы хондропротекторов позволяет рекомендовать их для включения в схемы терапии пациентов с ОХ и ОА. Молекулярные механизмы действия представителей этой группы препаратов предусматривают торможение дегенеративных изменений и восстановление структуры тканей МПД и суставов.

Хондропротекторы также обладают противовоспалительным действием, снижая потребность пациентов в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), позволяя избежать осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, что исключительно важно для коморбидных пациентов старшей возрастной группы [22, 23, 25]. Представитель этой группы лекарственных средств — российский инъекционный хондропротектор АМБЕНЕ®БИО, обладающий всеми преимуществами симптом-модифицирующих препаратов, продемонстрировал клиническую эффективность у пациентов с симптомами ОХ и ОА при отсутствии межлекарственного взаимодействия и благоприятном профиле безопасности [22, 23, 25].

В контексте теории клеточного старения, на фоне применения АМБЕНЕ®БИО у пациентов с возрастными изменениями опорно-двигательного аппарата, ожидаемо меняется секреторный фенотип клетки, ассоциируемый со старением — SASP. Это связано с механизмом действия препарата и нормализацией молекулярных процессов внутри клетки, что, в итоге, приводит к оздоровлению структур позвоночника и суставного аппарата.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМБЕНЕ®БИО У ПАЦИЕНТОВ С БНЧС

В 2023 г. на базе Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского было проведено исследование эффективности препарата АМБЕНЕ®БИО в составе комплексной терапии пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины [24]. Все пациенты (n = 50), принявшие участие в исследовании, получали НПВП, миорелаксанты, витамины группы В и физиопроцедуры. Методом случайной выборки пациенты были разделены на две группы по 25 человек — основная группа (ОГ), получавшая терапию АМБЕНЕ®БИО (по 2 мл в/м через

АМБЕНЕ®БИО снижает выраженность болевого синдрома при обострении в 3 раза

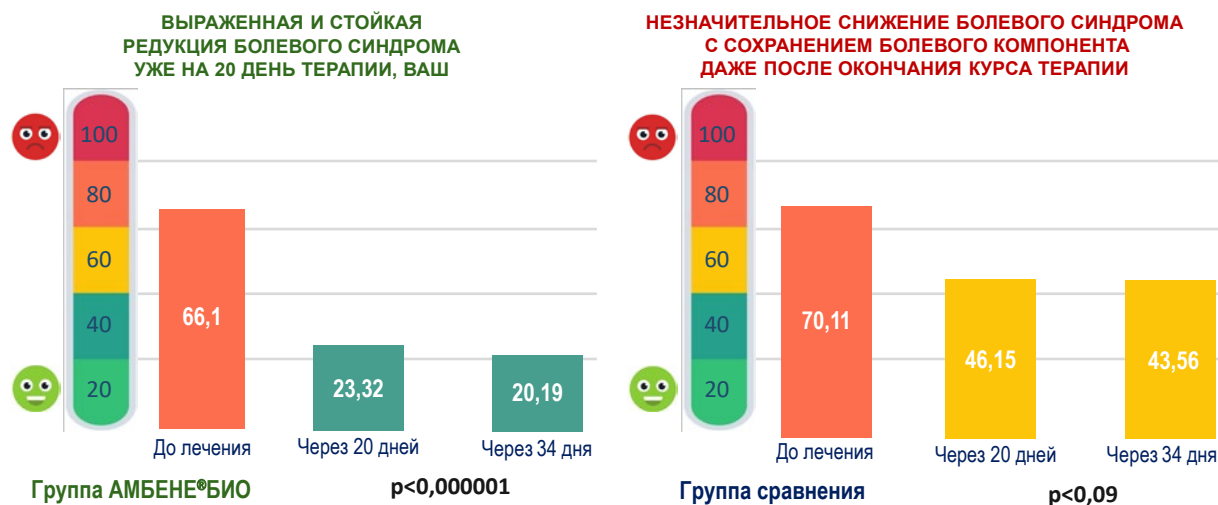


Рис. 3. Клиническая эффективность АМБЕНЕ®БИО при боли в спине [24]

день в течение 20 дней — 10 инъекций) и группа сравнения (ГС). Обследование больных осуществлялось на трех визитах — до начала лечения, на 20-й день терапии и через 14 дней после окончания курса лечения. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, отметили на фоне лечения улучшение состояния и уменьшение болевого синдрома. Результат опроса с использованием 100-балльной визуальной — аналоговой шкалы (ВАШ) показал, что на 20-й день терапии (визит 2) болевой синдром в нижней части спины в ОГ значительно снизился: с $66,1 \pm 8,54$ до $23,32 \pm 6,76$ балла ($p < 0,05$). В ГС динамика по ВАШ оказалась положительной, но не настолько выраженной: до лечения — $70,11 \pm 11,43$, на 20-й день терапии — $46,15 \pm 9,38$ балла (рис. 3). Сумма баллов тестирования по шкале Watkins в ОГ не превышала 15 баллов на протяжении исследования, в то время как в ГС суммарно шкала приблизилась к значению 24 балла. Применение АМБЕНЕ®БИО способствовало более быстрому наступлению обезболивающего эффекта — на 7 день терапии боль купировалась у 56 % пациентов ОГ. Это позволило уменьшить дозу и сократить продолжительность курса НПВП [24].

ВЛИЯНИЕ ИНЪЕКЦИОННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА АМБЕНЕ®БИО НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОХ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Качество жизни (англ. Quality of Life) — междисциплинарное понятие, характеризующее эффективность всех сторон жизнедея-

тельности человека, уровень удовлетворения материальных, духовных и социальных потребностей, уровень интеллектуального, культурного и физического развития, а также степень обеспечения безопасности жизни

В конце 2024 г., в выпуске журнала «Manage Pain», приуроченного к XV междисциплинарному конгрессу Manage Pain, были опубликованы результаты открытого проспективного многоцентрового исследования эффективности инъекционного хондропротектора комплексного действия АМБЕНЕ®БИО в терапии хронической неспецифической боли в спине [26]. В исследовании приняли участие 60 пациентов, в возрасте от 30 до 65 лет, с жалобами на хронический болевой синдром в нижней части спины (среднее значение по шкале ВАШ $56 \pm 6,04$ мм). Участники получали в/м инъекции препарата АМБЕНЕ®БИО в дозе по 2 мл однократно через день (10 инъекций) на фоне стандартной медикаментозной терапии — НПВП, миорелаксанты, витамины группы В и реабилитационные мероприятия. На старте терапии среднее значение ВАШ составляло $56 \pm 6,04$ мм, через 3 недели после начала терапии 93 % пациентов почувствовали выраженное снижение интенсивности боли (ВАШ $20,83 \pm 13,81$), из них у 5 % боль купировалась полностью ($p < 0,0001$). Через 3 и 6 месяцев от начала лечения улучшение наблюдалось у 100 % пациентов, а уменьшение значений показателя ВАШ составляло 87 % и 95 % соответственно, относительно значений от начала терапии.

Таблица. Динамика изменения показателя между визитами

Визиты	Среднее изменение в баллах шкалы SF36 (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов (%)		
			С улучшением	Без изменений	С ухудшением
1–2	15,33 (10,25)	46 %	59 (98 %)	1 (2 %)	—
2–3	2,72 (4,48)	4 %	43 (72 %)	11 (18 %)	6 (10 %)
1–3	18,05 (10,16)	52 %	59 (98 %)	—	1 (2 %)
3–4	2,58 (4,99)	3 %	41 (68 %)	14 (23 %)	5 (8 %)
2–4	5,3 (7,57)	8 %	47 (78 %)	9 (15 %)	4 (7 %)
1–4	20,63 (11,21)	58 %	60 (100 %)	—	—

В качестве одного из показателей эффективности терапии использовалась оценка качества жизни по шкале SF36 (The Short Form-36) после 10 инъекций АМБЕНЕ®БИО в течение 20 дней.

Опросник SF36 — неспецифическая анкета для оценки качества жизни пациента, используемая в США и странах Европы, которая отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья. SF36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя от 0 до 100, тем лучше оценка по выбранной шкале. Из них формируются два параметра — психологический и физический компоненты здоровья [26].

Шкала SF36 (более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни)

Физический компонент здоровья (Physical health — PH)

- физическое функционирование (Physical Functioning — PF);
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP);
- интенсивность боли (Bodily pain — BP);
- общее состояние здоровья (General Health — GH);

Психический компонент здоровья (Mental Health — MH)

- жизненная активность (Vitality — VT);
- социальное функционирование (Social Functioning — SF);

- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE);
- психическое здоровье (Mental Health — MH).

Динамика изменений показателя качества жизни пациентов между визитами статистически достоверна (табл.) и имеет положительно выраженные тенденции.

На рисунке 4 представлена диаграмма изменения оценки качества жизни по шкале SF-36 через 3 недели после начала приема АМБЕНЕ®БИО (Визит 2, 3, 4) по сравнению с исходными данными (Визит 1). Данные, использованные для построения диаграммы, приведены в таблице. Так как в качестве основного инструмента оценки показателей качества жизни использовались баллы, получаемые по итогам опроса, то визуализация ответов участников исследования на вопросы анкеты SF36 позволяет сделать вывод о том, что все пациенты живут полноценной жизнью в физическом, психическом и социальном плане, что является объективным показателем эффективности проведенной терапии.

Выводы

В контексте теории клеточного старения, на фоне применения АМБЕНЕ®БИО у пациентов с возрастными изменениями опорно-двигательного аппарата, ожидаемо меняется секреторный фенотип клетки, ассоциируемый со старением — SASP. Это связано с механизмом действия препарата и нормализацией молекулярных процессов внутри клетки, что, в итоге, приводит к оздоровлению структур позвоночника и суставного аппарата. Результаты клинических исследований подтверждают эффективность АМБЕНЕ®БИО у пациентов с заболеваниями, связанными с возрастным фактором. Важным показателем, определяющим успешность лечения, является повышение качества жизни пациентов на фоне проведенной терапии. На основании данных исследования, проведенного на базе 15 клинических центров

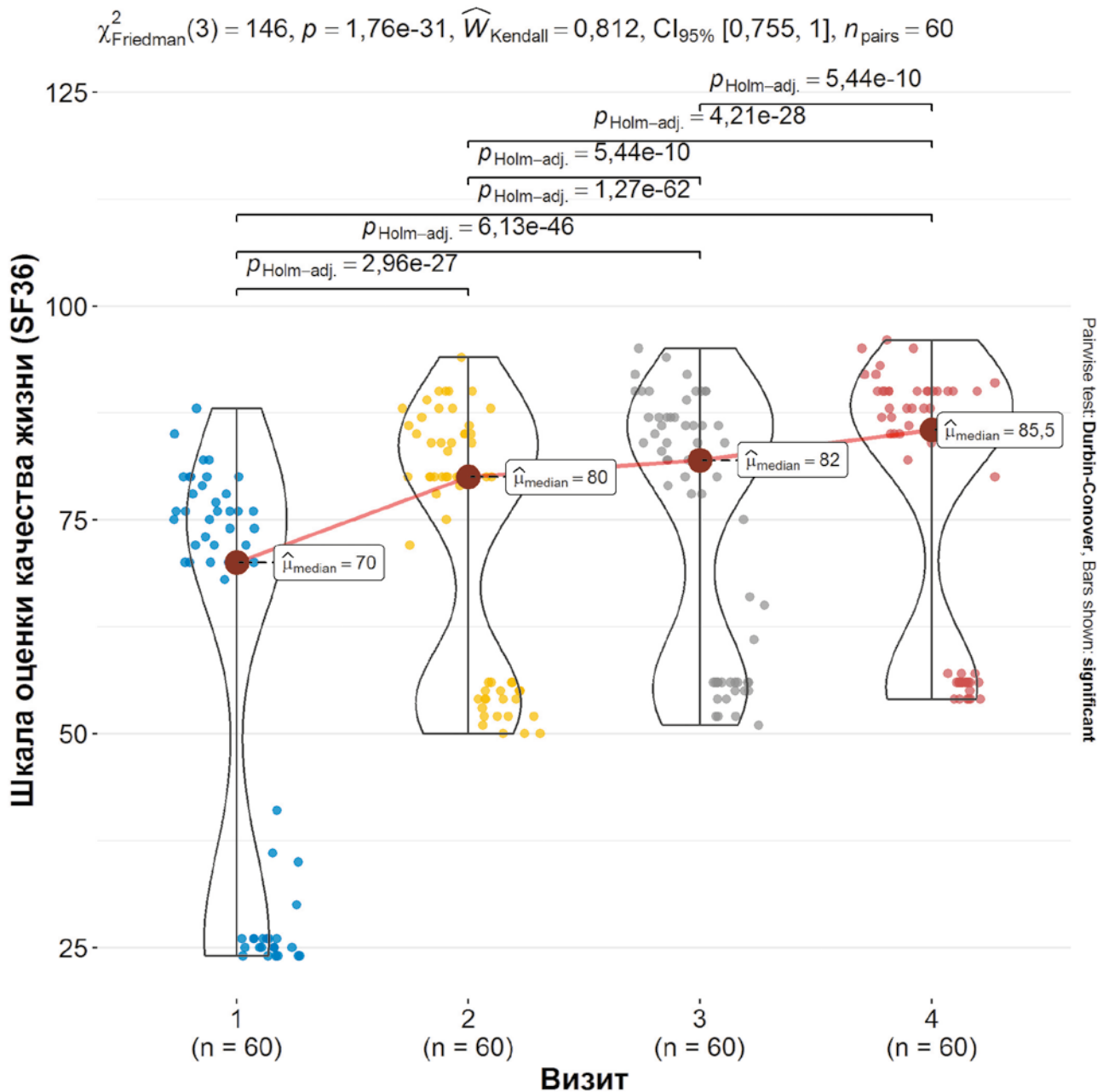


Рис. 4. Изменения значения показателя SF36 (качество жизни) по визитам*

* Приведены значения непараметрического теста Фридмана и p -value парного теста Дарбина-Коновера с поправкой Холма-Бонферрони.

в 2024 г., на фоне терапии инъекционным хондропротектором АМБЕНЕ®БИО, наблюдается клинически и статистически достоверное повышение качества жизни пациентов по сравнению с исходными данными ($p < 0,0001$). Через 6 мес. после окончания курса лечения препаратом АМБЕНЕ®БИО улучшение наблюдается у 100 % пациентов по сравнению с дебутом терапии. Средний показатель роста оценки качества жизни составляет 20,63 балла или 58 %. Улучшения касаются физического компонента здоровья по показателям физическое и ролевое функционирование, интенсивность боли и общее состо-

яние здоровья, а также психического компонента здоровья по показателям жизненная активность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье.

Многоплановое улучшение качества жизни всех участников исследования является достоверным подтверждением клинической эффективности инъекционного хондропротектора АМБЕНЕ®БИО у пациентов с неспецифической болью в спине.

АМБЕНЕ®БИО возвращает радость жизни и омолаживает опорно-двигательный аппарат. А это — основная цель любого лечения.



Литература

- Бородкина А. В., Дерябин П. И., Грюкова А. А., Никольский Н. Н. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? *Acta Naturae*, том 10 № 1 (36) 2018, с. 4–15
- Coppe J. P., Patil C. K., Rodier F., Sun Y., Munoz D. P., Goldstein J., Nelson P. S., Desprez P. Y., Campisi J. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor // *PLoS Biol.* 2008. V. 6. P. 2853–2868
- Coppe J. P., Desprez P. Y., Krtolica A., Campisi J. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression // *Annu. Rev. Pathol.* 2010. V. 5. P. 99–118
- Byun H. O., Lee Y. K., Kim J. M., Yoon G. From cell senescence to age-related diseases: differential mechanisms of action of senescence-associated secretory phenotypes. *BMB Rep.*, 2015, Vol. 48, no. 10, pp. 549–558
- Kuilman T., Michaloglou C., Vredevelde L. C., Douma S., van Doorn R., Desmet C. J., Aarden L. A., Mooi W. J., Peeper D. S. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network // *Cell.* 2008. V. 133. № 6. P. 1019–1031
- Finkel T., Serrano M., Blasco M. A. The common biology of cancer and ageing // *Nature.* 2007. V. 448. № 7155. P. 767–774
- Brew K., Dinakarpandian D., Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function // *Biochim. Biophys. Acta.* 2000. V. 1477. P. 267–283
- Munoz-Espin D., Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2014. V. 15. P. 482–496
- Baker D. J., Wijshake T., Tchikonia T., LeBrasseur N. K., Childs B. G., van de Sluis B., Kirkland J. L., van Deursen J. M. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders // *Nature.* 2011. V. 479. P. 232–236
- Price J. S., Waters J. G., Darrah C., Pennington C., Edwards D. R., Donell S. T., Clark I. M. The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis // *Aging Cell.* 2002. V. 1. P. 57–65
- Nanni S., Melandri G., Hanemaaijer R., Cervi V., Tomasi L., Altamari A., van Lent N., Tricoli P., Bacchi L., Branzi A. Matrix metalloproteinases in premature coronary atherosclerosis: influence of inhibitors, inflammation, and genetic polymorphisms // *Transl. Res.* 2007. V. 149. P. 137–144
- Minamino T., Yoshida T., Tateno K., Miyauchi H., Zou Y., Toko H., Komuro I. Angiotensin II—Mediated Oxidative DNA Damage Accelerates Cellular Senescence in Cultured Human Vascular Smooth Muscle Cells via Telomere-Dependent and Independent Pathways // *Circulation.* 2003. V. 108. P. 2264–2269
- Effros R. B. Role of CD8 T Cell Replicative Senescence in Human Aging and in HIV-mediated Immunosenescence // *Exp. Gerontol.* 2004. V. 39. P. 517–524
- Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014. V. 69. P. S4 — S9
- Koroth J., Buko E. O., Abbott R., Johnson C. P., Ogle B. M., Stone L. S., Ellingson A. M., Bradley E. W. Macrophages and Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 10;24 (2):1367
- Kaupilla L. I. Ingrowth of blood vessels in disc degeneration. Angiographic and histological studies of cadaveric spines. *J. Bone Jt. Surg.* 1995, 77, 26–31. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Risbud M. V.; Shapiro I. M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: Pain and disc content. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014, 10, 44–56. [Google Scholar] [CrossRef]
- Willems N.; Tellegen A. R.; Bergknut N.; Creemers L. B.; Wolfswinkel J.; Freudigmann C.; Benz K.; Grinwis G. C. M.; Tryfonidou M. A.; Meij B. P. Inflammatory profiles in canine intervertebral disc degeneration. *BMC Vet. Res.* 2016, 12, 10. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
- He Sh., Sharpless N. E. Senescence in Health and Disease. *Cell.* 2017 Jun;169 (6):1000–1011
- Samanta A, Lufkin T, Kraus P. Intervertebral disc degeneration—Current therapeutic options and challenges. *Front Public Health.* 2023 Jul 6;11:1156749
- Sen R., Hurley J. A. Osteoarthritis. *StatPearls Publishing*, 2025
- Яковлева Н. В. Эффективность современной хондропротективной терапии у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ассоциированными с болевым синдромом в нижней части спины. *Лечащий врач.* 2023;4 (26):2–7 [Yakovleva NV. The effectiveness of modern chondroprotective therapy in patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine associated with pain in the lower back. *Lechaschivrach.* 2023;4 (26):2–7 (in Russian)].
- Барулин А. Е., Курушина О. В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. *РМЖ.* 2013;30 (21):1543–5 [Barulin AYe, Kurushina OV. Chondroprotectors in the complex therapy of back pain. *RMJ.* 2013;30 (21):1543–5 (in Russian)].
- Кузнецова Е. Б., Кузнецов Н. С. Хондропротекторы в комплексной терапии неспецифической боли в спине: оценка эффективности. *Consilium Medicum.* 2023;25 (11)
- Феклистов А. Ю., Воробьева Л. Д., Алексеева О. Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6 (3):126–132.
- Данилов Ан. Б., Шугурова И. М. Роль инъекционного хондропротектора комплексного действия в терапии хронической неспецифической боли в спине по результатам открытого проспективного многоцентрового исследования. *Manage Pain,* 2024, № 4, 50–57.

Комбинация витаминов B_1 , B_6 , B_{12} в два раза улучшает жизнеспособность клеток по сравнению с монотерапией витаминами В

Реферативный перевод

Источник: Cells 2025, 14, 477: 3–24, <https://doi.org/10.3390/cells14070477>

O. Cuyubamba, C. P. Braga, D. Swift, J. T. Stickney, C. Viel

Периферическая нейропатия (ПН) — серьезная клиническая проблема, связанная с повреждением периферических нервов и выраженным негативным влиянием на качество жизни пациентов [1–3]. Среди стратегий, предложенных для предотвращения или облегчения ПН, особое внимание уделяется нейротропным витаминам группы В, в частности витаминам B_1 (тиамин), B_6 (пиридоксин) и B_{12} (кобаламин), так как они играют важную роль в поддержании здоровья и функционирования нервов [4, 5–7] и на протяжении десятилетий успешно применяются в клинической практике.

Витамин B_1 (тиамин) и здоровье нервов

Витамин B_1 (тиамин) — важнейший кофактор углеводного обмена, который играет ключевую роль в образовании аденозинтрифосфата через пентозофосфатный путь и цикл Кребса [6, 8]. Получаемая энергия имеет решающее значение для поддержания функции нервов, поскольку для нейронов характерны высокие энергетические потребности. Недостаток тиамина наиболее критичен для периферических нервов, в которых, на фоне дефицита витамина B_1 , нарушается проводимость в аксонах и снижается синтез миелина, приводя к нейропатическим симптомам [6, 8]. Исследования показали, что введение тиамина может облегчить симптомы диабетической нейропатии, улучшая скорость проведения нервного импульса и снижая уровень окислительного стресса, вызванного гипергликемией. Таким образом, поддержание адекватного уровня тиамина необходимо для предотвращения повреждения нервов и содействия их регенерации [6, 8].

Витамин B_6 (пиридоксин) и синтез нейромедиаторов

Витамин B_6 (пиридоксин) участвует в биосинтезе нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин и гамма-аминомасляная кислота, которые жизненно важны для нормальной работы нервной системы. Пиридоксин также играет роль в метаболизме аминокислот, выработке гемоглобина и экспрессии генов [6, 8]. Дефицит пиридоксина связан с такими симптомами, как раздражительность, депрессия и снижение когнитивных функций, которые часто обусловлены нарушением синтеза нейромедиаторов. Недостаток витамина B_6 в периферических нервах может привести к нарушению образования миелина, что приводит к демиелинизации и последующей нейропатии. Клинические исследования показали, что добавление витамина B_6 может уменьшить нейропатическую боль, особенно при таких состояниях, как синдром запястного канала и диабетическая нейропатия [6, 8].

Витамин B_{12} (кобаламин) и целостность миелина

Витамин B_{12} (кобаламин) необходим для поддержания миелина — защитной оболочки нервных волокон. Он также играет ключевую роль в синтезе ДНК и процессах метилирования, которые важны для восстановления и регенерации клеток [6, 8]. Дефицит витамина B_{12} может привести к ряду неврологических расстройств, включая подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга [6], которая характеризуется демиелинизацией задних столбов и кортикоспинальных трактов.

ПН является распространенным проявлением дефицита витамина В₁₂, особенно у пожилых людей и пациентов с синдромами мальабсорбции [6]. Патофизиология нейропатии, вызванной дефицитом В₁₂, включает нарушение образования миелина, дегенерацию аксонов и гибель нейронов. Клинические исследования показали, что добавление витамина В₁₂ может значительно облегчить симптомы нейропатии, такие как парестезии и двигательные нарушения, способствуя ремиелинизации и регенерации нервов [6, 8]. Нейропротекторное действие витамина В₁₂ выходит за рамки его роли в миелинизации. Было показано, что кобаламин усиливает синтез фактора роста нервов, важнейшего белка, участвующего в выживании и поддержании функционирования сенсорных и симпатических нейронов. Этот нейротрофический эффект подчеркивает важность витамина В₁₂ не только для предотвращения повреждения нервов, но и для содействия их восстановлению [6].

Синергетические эффекты витаминов группы В

Каждый из витаминов группы В играет особую роль в здоровье нервов, благодаря уникальному механизму действия, и не может заменить друг друга в определенных биохимических путях, но стоит отметить, что их синергические эффекты особенно примечательны [6–10]. Витамины В₁, В₆ и В₁₂ работают вместе в поддержании функции нервов. Например, тиамин и кобаламин участвуют в энергетическом обмене, в то время как пиридоксин и кобаламин имеют решающее значение для синтеза нейротрансмиттеров и целостности миелина [6]. Было показано, что комбинация этих витаминов обеспечивает улучшенные нейропротекторные эффекты по сравнению с монотерапией [8], что позволяет предположить, что комплексный подход к терапии витаминами группы В может быть более эффективным в профилактике и лечении ПН различной этиологии, таких как диабетическая полинейропатия и идиопатическая периферическая нейропатия.

Цель исследования

Настоящее исследование было направлено на изучение синергетического влияния комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ на развитие и взаимодействие нервов, и сравнение этих результатов с эффектом каждого витамина по отдельности. Использование методологии *in vitro* (культуры клеток) для моделирования и исследования функций нервной системы является инновационным подходом, позволяющим избежать экспериментов на животных.

Материалы и методы

Культуры клеток — линия immortalized шванновских клеток крысы и гибридная линия нейрональных клеток нейробластомы мыши × глиомы крысы. В эксперименте использовалась 3D- и 2D-модель совместной культуры нервных клеток.

Тестовая среда с витаминами — концентрации составляли 40 мкМ для витамина В₁, 20 мкМ для витамина В₆ и/или 0,4 мкМ для витамина В₁₂ [11, 12].

Индуктор клеточного повреждения (так называемого «инсульта») — перекись водорода (H₂O₂) в концентрации 200 мкМ (время воздействия 6 ч), так как окислительный стресс является одним из доминирующих механизмов патофизиологии полинейропатии. Через 6 ч среду с H₂O₂ удаляли из клеточных культур и заменяли контрольной или восстанавливающей. Совместные культуры нейронов и шванновских клеток в трёхмерной матрице оценивали на жизнеспособность как в неиндуцированной культуре, так и в условиях окислительного стресса (при воздействии H₂O₂), а также для исследования восстановительного действия витаминов группы В на клетки после повреждения. Для визуализации использовался анализ жизнеспособности клеток с использованием красителя AlamarBlue®.

Результаты

Комбинация витаминов В₁, В₆ и В₁₂ эффективно поддерживает жизнеспособность здоровых нервных клеток и способствует регенерации после повреждения (3D-модель совместного культивирования)

Все витамины группы В приводят к значительному повышению жизнеспособности клеток по сравнению с необработанным контролем. Однако жизнеспособность клеток увеличилась больше всего (+59,23 %; $p < 0,01$) при комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ по сравнению с необработанным контролем (рис. 1).

Эти результаты соответствуют цели исследования — подтверждению биохимического синергетического эффекта комбинированной терапии, описанного в литературе. Этот эффект обусловлен конвергенцией биохимических путей, связывающих нейротропные витамины группы В: В₁, В₆ и В₁₂.

Комбинация витаминов В1, В6 и В12 эффективно стимулирует созревание клеток (3D-модель совместного культивирования)

При анализе способности индуцировать клеточное созревание наблюдались значимые синергетические эффекты комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ по сравнению с необработанным контролем (рис. 2). Созревание клеток увеличилось в 50,49 раза

Комбинация витаминов B_1 , B_6 , B_{12} в два раза улучшает жизнеспособность клеток по сравнению с монотерапией витаминами В

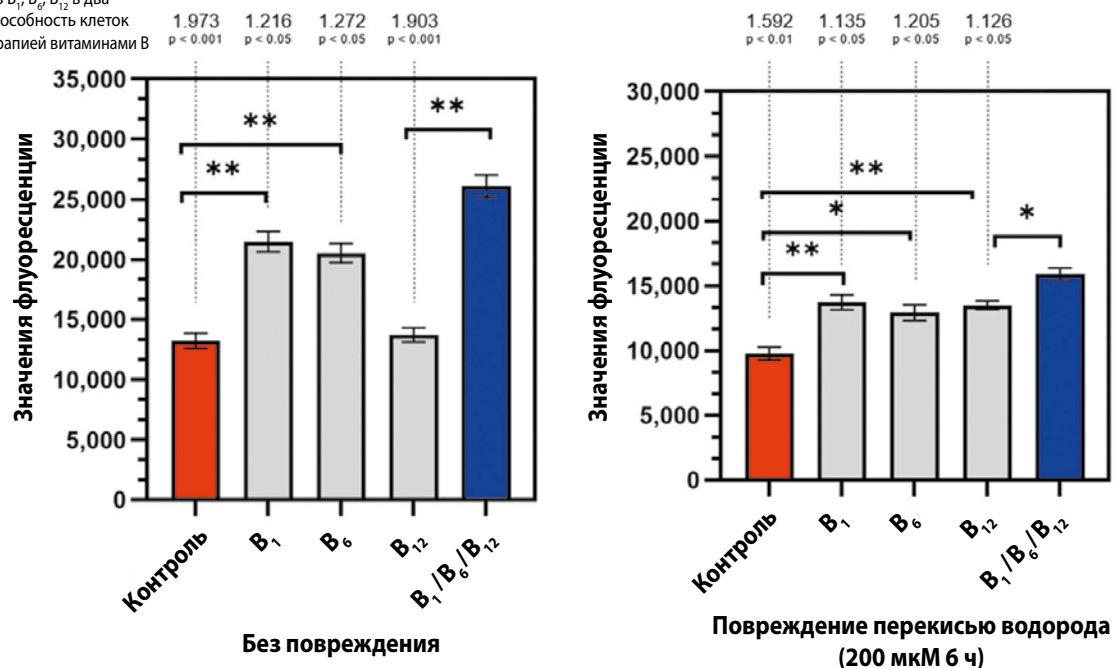


Рис. 1. Эффективность монотерапии витаминами группы В и их комплексом в культуре здоровых клеток и после повреждения клеток $H_2O_2^*$

* Жизнеспособность нейронов и шванновских клеток в 3D-совместных культурах в условиях без воздействия (а) и с воздействием перекиси водорода (б). Здоровые и поврежденные клетки обрабатывали контрольной средой, отдельными витаминами B_1 , B_6 или B_{12} или комбинацией $B_1/B_6/B_{12}$ с последующим окрашиванием AlamarBlue[®]. Показана абсолютная интенсивность флуоресценции. Значения p над скобками: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем. Значения p над скобками указывают на статистическую значимость по сравнению с комбинацией $B_1/B_6/B_{12}$. Контроль = отсутствие обработки витаминами, контрольная среда с низким содержанием витаминов группы В. Обработка: B_1 = 40 мкМ витамина B_1 ; B_6 = 20 мкМ витамина B_6 ; B_{12} = 0,4 мкМ витамина B_{12} ; Комбинация $B_1/B_6/B_{12}$ = комбинация витаминов B_1 (40 мкМ), B_6 (20 мкМ) и B_{12} (0,4 мкМ).

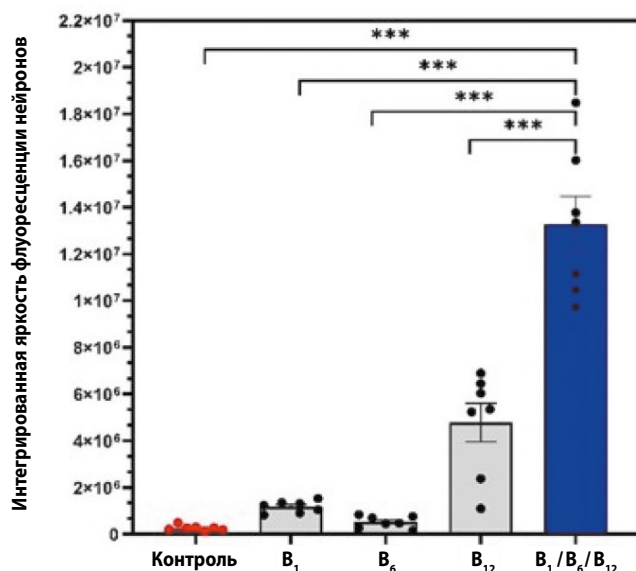


Рис. 2. Синергический эффект комбинации витаминов B_1 , B_6 и B_{12} на индукцию созревания клеток по сравнению с необработанным контролем*

* 3D-совместные культуры нейронов и шванновских клеток обрабатывали контрольной средой, отдельными витаминами B_1 , B_6 или B_{12} или комбинацией $B_1/B_6/B_{12}$ с последующим окрашиванием NeuroFluor для проверки созревания нейронов. Созревание нейронов при различных условиях обработки измеряли как интегрированную яркость зеленой флуоресценции. Значения p над скобками: *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем. Значения p над скобками указывают на статистическую значимость по сравнению с комбинацией $B_1/B_6/B_{12}$. Контроль = отсутствие обработки витаминами, контрольная среда с низким содержанием витаминов группы В. Обработка: B_1 = 40 мкМ витамина B_1 ; B_6 = 20 мкМ витамина B_6 ; B_{12} = 0,4 мкМ витамина B_{12} ; комбинация $B_1/B_6/B_{12}$ = комбинация витаминов B_1 (40 мкМ), B_6 (20 мкМ) и B_{12} (0,4 мкМ).

($p < 0,001$) при комбинации витаминов B_1 , B_6 и B_{12} по сравнению с необработанным контролем. Лечение отдельными витаминами группы В увеличило клеточное созревание в 4,46 раза для витамина B_1 ($p < 0,001$), в 1,97 раза ($p < 0,001$) для витамина B_6 и в 18,17 раза ($p < 0,001$) для витамина B_{12} . Сравнивая влияние комбинации витаминов B_1 , B_6 и B_{12} на созревание клеток с действием отдельных витаминов группы В, можно отметить, что комбинация была в 2,88 раза эффективнее в поддержке созревания клеток, чем лечение витамином B_{12} , в 50,90 раза эффективнее лечения витамином B_6 и в 14,31 раза эффективнее лечения витамином B_1 . Все эти эффекты были достоверными. Полученный результат при применении комбинированной терапии подтверждает синергетический эффект на созревание нервных клеток, который проявляется только при наличии всех трех нейротропных витаминов группы В.

Комбинация витаминов B₁, B₆ и B₁₂ эффективно стимулирует межклеточную связь (модель 2D-культуры)

Для дальнейшего изучения синергического эффекта комбинации витаминов B₁, B₆ и B₁₂ в отношении клеточной функции и межклеточной связи были использованы двумерные ко-культуры нейронных и шванновских клеток. Как отдельное применение витамина B₁₂, так и комбинация витаминов B₁, B₆ и B₁₂ значительно усиливали синапсирование и взаимодействие нервных клеток и связей между шванновскими клетками по сравнению с контрольной группой без лечения. Однако комбинация витаминов B₁, B₆ и B₁₂ продемонстрировала превосходный эффект по сравнению с обработкой только витамином B₁₂ в отношении синапсирования, что было статистически значимым независимо от того, были ли клетки повреждены или нет (рис. 3). Влияние витаминов B₁ и B₆ в данной экспериментальной ситуации не исследовалось.

Результаты, представленные на рисунке 4, полученные на здоровых клетках, демонстрируют выраженный эффект комбинации витаминов B₁, B₆ и B₁₂ в отношении образования клеточных связей по сравнению с необработанными клетками (увеличение в 4,6 раза; $p < 0,001$). Результаты исследования продемонстрировали превосходный эффект комплек-

са витаминов B₁, B₆ и B₁₂ по сравнению с обработкой витаминами группы B по отдельности в отношении процесса регенерации. Увеличение клеточных связей было в 6,44 раза ($p < 0,001$) выше для клеток, обработанных комбинацией витаминов B₁, B₆ и B₁₂, чем в необработанных клетках.

Протеомный анализ подтверждает молекулярную эффективность улучшения клеточных связей и устойчивости к окислительному стрессу благодаря сочетанию витаминов B₁, B₆ и B₁₂

Чтобы лучше понять клеточные механизмы, участвующие в стимуляции регенерации нервных клеток после повреждения, созревании нейронов и клеточных связях, была проведена протеомная оценка. В эксперименте наблюдалось усиление протеасомного, рибосомного и восстановительного путей окислительного стресса при обработке 3D-совместной культуры комбинацией витаминов B₁, B₆ и B₁₂. Многие из этих показателей подтверждают выводы о том, что сочетание витаминов B₁, B₆ и B₁₂ улучшает выживаемость нейронов, регенерацию, созревание, синаптическое взаимодействие и клеточное взаимодействие в большей степени, чем лечение одним витамином B₁₂, как показано на рисунках 1–4.

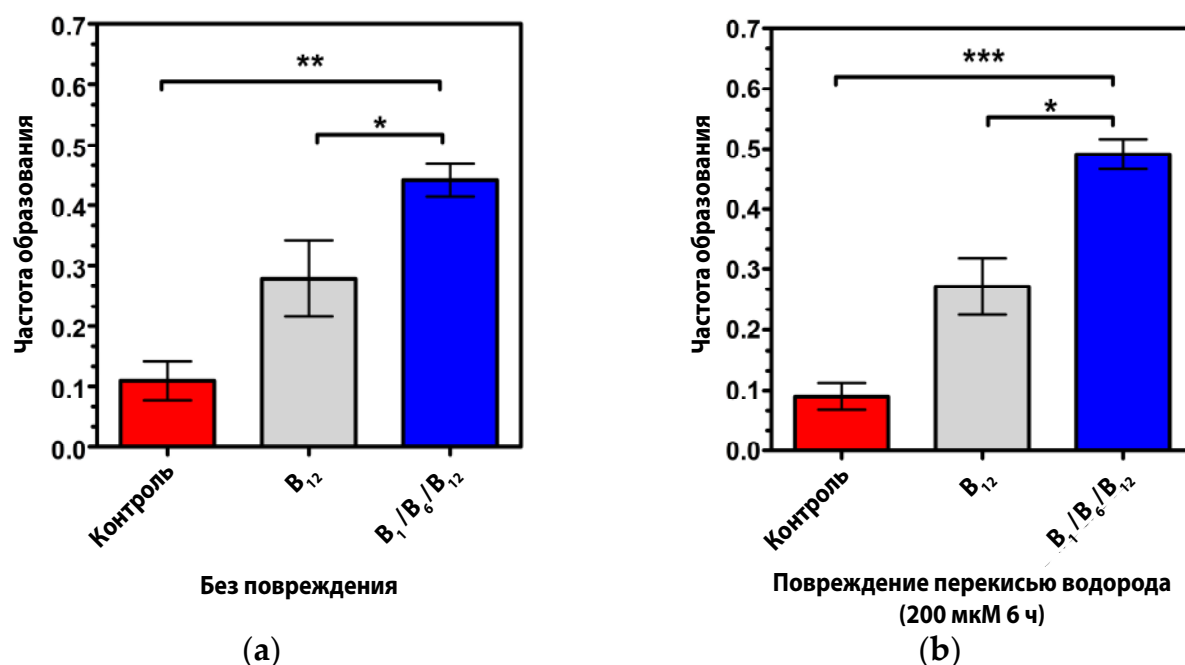


Рисунок 3. Эффект комбинированной обработки витаминами B₁, B₆ и B₁₂ в отношении образования синапсов на здоровых клетках по сравнению с необработанными клетками*

* Синапсы и взаимодействие нейронных клеток (здоровых (а) и поврежденных (б)), обработанных контрольной средой, только витамином B₁₂ или комбинацией B₁/B₆/B₁₂, с последующим морфологическим анализом. p -значения над скобками: * $p < 0,05$ против контроля; ** $p < 0,01$ против контроля; *** $p < 0,001$ против контроля. p -значения над скобками указывают на статистическую значимость по сравнению с комбинацией B₁/B₆/B₁₂. Контроль = отсутствие обработки витаминами, контрольная среда с низким содержанием витаминов группы B. Обработка: B₁₂ = 0,4 мкМ витамина B₁₂; комбинация B₁/B₆/B₁₂ = комбинация витаминов B₁ (40 мкМ), B₆ (20 мкМ) и B₁₂ (0,4 мкМ).

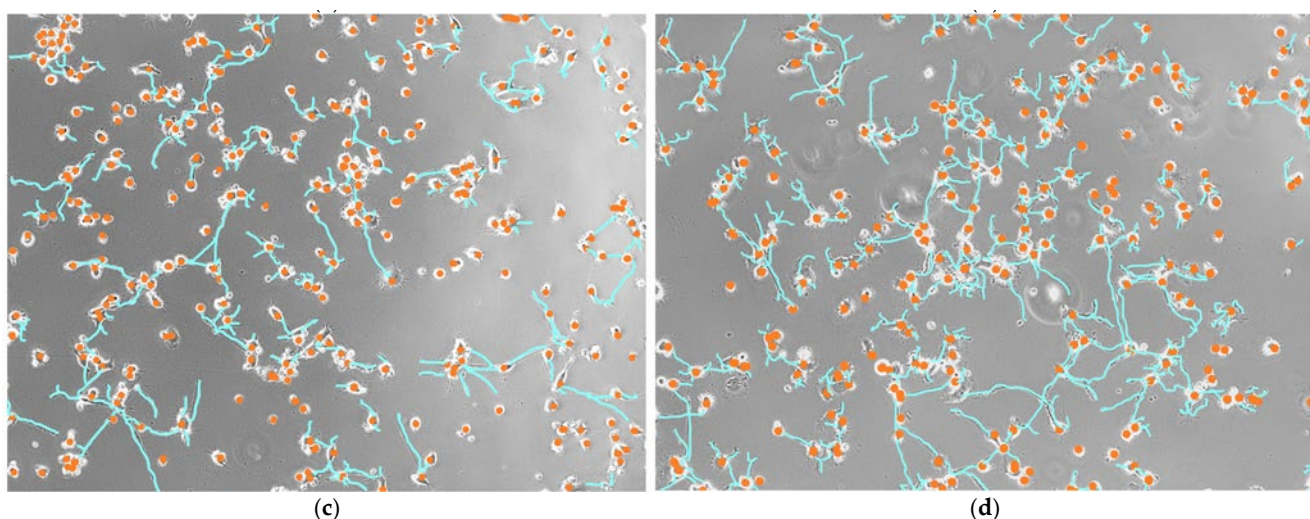
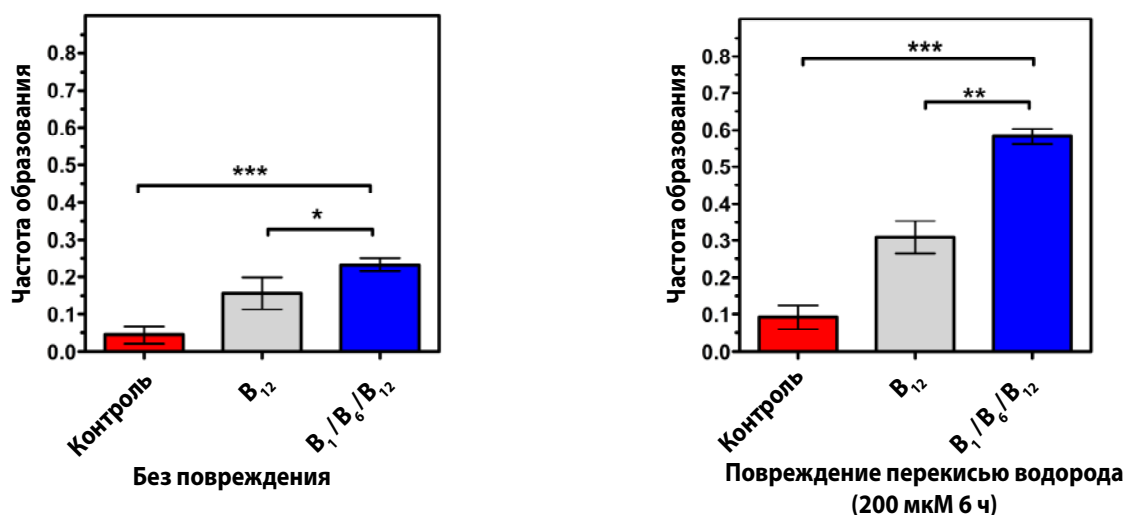


Рисунок 4. Эффект комбинации витаминов B₁, B₆ и B₁₂ в отношении образования клеточных связей по сравнению с необработанными клетками*

* (a, b) Синапсы и сети нейронных клеток (здоровых (a) и поврежденных (b)), обработанных контрольной средой, только витамином B₁₂ или комбинацией B₁/B₆/B₁₂, с последующим морфологическим анализом. *p*-значения над скобками: * *p* < 0,05 против контроля; ** *p* < 0,01 против контроля; *** *p* < 0,001 против контроля. *p*-значения над скобками указывают на статистическую значимость против комбинации B₁/B₆/B₁₂. (c, d) Изображения живых нейронов NG108, полученные с использованием фазового контраста (здоровые и обработанные контрольной средой (c) и поврежденные, обработанные комбинацией B₁/B₆/B₁₂ (d)). Морфология нейронов на микрофотографиях упрощена: дендриты представлены линиями, а тела клеток — кружками. Контроль = без обработки витаминами, контрольная среда с низким содержанием витаминов группы B. Лечение: B₁₂ = 0,4 мкМ витамина B₁₂; комбинация B₁/B₆/B₁₂ = комбинация витаминов B₁ (40 мкМ), B₆ (20 мкМ) и B₁₂ (0,4 мкМ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью данного исследования было изучение эффективности лечения отдельными витаминами группы B в сравнении с комбинированным лечением витаминами B₁, B₆ и B₁₂, а также описание результатов по различным параметрам. Изучались биохимические и морфологические параметры, а также был проведен протеомный анализ для получения детального представления о механизмах, лежащих в основе этого воздействия.

Флуоресцентный анализ продемонстрировал значительное превосходство комбинации витаминов B₁, B₆ и B₁₂ в поддержании жизнеспособности здоровых нервных клеток по сравнению с необработанным контролем (в 1,973 раза, *p* < 0,001) и клет-

ками, обработанными витамином B₁₂ (в 26,34 раза, *p* < 0,01; рис. 1a). Монотерапия витаминами B₁ или B₆ также значительно увеличивала жизнеспособность здоровых нервных клеток (+ 62,29 %, *p* < 0,01 для B₁ и + 55,15 %, *p* < 0,01 для B₆), но не достигала уровня комбинированного лечения. Энергетический метаболизм здоровых нервных клеток наиболее эффективно стимулировался комбинацией всех трех нейротропных витаминов группы B. Это согласуется с важной биохимической ролью всех трех витаминов группы B в энергетическом обмене [6, 8]. Регенерирующий эффект комбинации всех трех нейротропных витаминов группы B обусловлен главным образом их биохимической функцией в поддержании или восстановлении энергетиче-

Комментарий главного редактора

В контексте проведенного выше исследования следует обратить внимание на специальные комплексы витаминов B₁, B₆ и B₁₂. К ним относится, в частности, препарат Нейромультивит® — комплекс нейротропных витаминов группы B (B₁, B₆, B₁₂) в терапевтических дозах.

Нейромультивит® является ключевым препаратом в лечении заболеваний периферической нервной системы благодаря синергии витаминов B₁, B₆ и B₁₂. Его фармакологическое действие охватывает широкий спектр патологий за счет влияния на метаболизм нервной ткани, регенерацию нервных волокон и подавление нейропатической боли. Приведенное выше исследование однозначно подчеркивает преимущество применения комбинации этих витаминов по сравнению с монотерапией.

Основными направлениями применения препарата являются диабетическая полинейропатия, компрессионные нейропатии (синдром запястного канала), посттравматические нейропатии, алкогольная нейропатия, радикулопатии, невралгия тройничного нерва. Эти состояния характеризуются сочетанием нейропатической боли, сенсомоторных нарушений, а также метаболических и дефицитных изменений. Препарат оказывает патогенетическое действие, решая три ключевые проблемы: энергодефицит нейронов, демиелинизация и нейрогенное воспаление. Синергия витаминов B₁, B₆ и B₁₂ при лечении суставной боли основана на их взаимодополняющем действии на нервную систему, метаболизм и воспаление.

Алгоритм лечения заболеваний периферической нервной системы с применением препарата Нейромультивит® включает стартовую терапию внутримышечными инъекциями по 2 мл (1 ампула) один раз в день в течение 5–10 дней для быстрого купирования боли и восстановления нервных волокон. После завершения инъекционного курса рекомендуется переход на поддерживающую терапию: по 1 таблетке 1–3 раза в день в течение 30–45 дней, что способствует ремиелинизации, стабилизации достигнутого клинического эффекта и снижению риска рецидивов. Такой подход обеспечивает быстрое достижение терапевтического эффекта и длительный поддерживающий эффект. Особенно важна роль витаминов B₁, B₆ и B₁₂ при нейропатической боли, поскольку их применение позволяет улучшить процессы нейрорегенерации и снизить потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах.

Нейродикловит® — комбинированный препарат двойного действия, сочетающий противовоспалительный / анальгетический эффект (диклофенак) и нейротропную поддержку (витамины группы B). Эта синергия обеспечивает комплексное воздействие на боль и воспаление при патологиях суставов, позвоночника и периферической нервной системы. Препарат разработан специально для терапии смешанной боли, сочетающей ноцицептивный компонент (воспаление суставов, мышц) и нейропатический компонент (поражение нервов). Витамины группы B в составе препарата Нейродикловит® угнетают синтез и высвобождение ключевых медиаторов нейровоспаления, а диклофенак блокирует продукцию простагландинов. Благодаря двойному механизму действия достигается анальгезирующий эффект при меньшей дозировке диклофенака и лучшем профиле безопасности. Рекомендуются доза для начальной терапии: по 1 капсуле 2–3 раза в сутки (что эквивалентно 100–150 мг диклофенака натрия в сутки). Поддерживающая доза: 1 капсула 1–2 раза в сутки.

ского обмена и обеспечении восстановления клеток [6, 8].

Для высокоспециализированных клеток, таких как нейроны, дифференцировка имеет первостепенное значение для осуществления их правильной функции. Созревание клеток является предпосылкой для того, чтобы нервные клетки выполняли свою специфическую функцию [13]. Это было в значительной степени подтверждено комбинацией B₁, B₆ и B₁₂. По мере созревания клеток они становятся способными полностью функционировать, что явно подчеркивается результатами улучшенной клеточной связанности. Эффект поддержки образования синапсов в здоровых клетках был более всего выра-

жен при комбинации всех трех нейротропных витаминов группы B по сравнению с обработкой только витамином B₁₂ и контролем. Окислительный стресс, по-видимому, является одним из основных факторов, определяющих ПН [14–17]. Как показано в этом исследовании, комбинация витаминов B₁, B₆ и B₁₂ также усиливает межклеточную ассоциацию. Этот процесс также может улучшить взаимодействие шванновских клеток с нервными клетками, помочь сформировать защитные миелиновые оболочки вокруг нейронных отростков и обеспечить правильную передачу сигнала [18]. На уровне экспрессии белков комбинация витаминов B₁, B₆ и B₁₂ однозначно повысила синтез пяти белков, которые участвуют в регуляции генов,

гомеостазе и ремоделировании внеклеточного матрикса. Эти процессы имеют решающее значение для нейрональной функции и восстановления после повреждений, и соответствуют результатам, полученным в данном исследовании.

Выводы

Настоящее исследование показывает, что комбинированная терапия витаминами B₁, B₆ и B₁₂ эффективно поддерживает жизнеспособность клеток, регенерацию, созревание нейронов и межклеточную связь. Повышенная эффективность этой комбинации по сравнению с отдельными витаминами группы В уже была продемонстрирована в исследованиях на животных на симптоматическом и функциональном уровне [19]. Данное исследование дополняет данные, полученные *in vivo*, и предоставляет данные, подтверждающие биохимическую синергию на клеточном уровне *in vitro*. Результаты также подтверждают обоснованность данной модели клеточной культуры.

В заключение следует отметить, что полученные данные дают достоверное обоснование превосходства комбинации витаминов B₁, B₆ и B₁₂ по сравнению с монотерапией витаминами группы В. Каждый витамин выполняет уникальную функцию благодаря своему индивидуальному механизму действия, но эффективная синергия витаминов группы В при нейропатиях различного генеза достоверно доказана [9, 20]. Модель данного исследования связывает окислительный стресс, как общую метаболическую причину различных ПН, с нейрорегенеративным эффектом витаминов группы В и, таким образом, оправдывает применение нейротропных витаминов группы В в клинической практике [6]. Результаты данного исследования обосновывают включение всех трех нейротропных витаминов группы В в лекарственные средства, применяемые при нейропатиях различного генеза.



Литература

- Callaghan, B. C.; Price, R. S.; Feldman, E. L. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA* 2015, 314, 2172.
- Hanewinkel, R.; Van Oijen, M.; Ikram, M. A.; Van Doorn, P. A. The Epidemiology and Risk Factors of Chronic Polyneuropathy. *Eur. J. Epidemiol.* 2016, 31, 5–20.
- Rodriguez-Saldana, J.; Mijangos, J. H. S.; Hancock, C. N.; Ramsey, D. L.; Weiser, L.-K. Prevalence and Disease Burden of Peripheral Neuropathy in the General Population in Mexico City: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2024, 40, 977–987.
- Nold, C. S.; Nozaki, K. Peripheral Neuropathy: Clinical Pearls for Making the Diagnosis. *JAAPA* 2020, 33, 9–15.
- Cascio, M. A.; Mukhdomi, T. Small Fiber Neuropathy. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.
- Calderón-Ospina, C. A.; Nava-Mesa, M. O. B Vitamins in the Nervous System: Current Knowledge of the Biochemical Modes of Action and Synergies of Thiamine, Pyridoxine, and Cobalamin. *CNS Neurosci. Ther.* 2020, 26, 5–13.
- Head, K. A. Peripheral Neuropathy: Pathogenic Mechanisms and Alternative Therapies. *Altern. Med. Rev.* 2006, 11, 294–329.
- Baltrusch, S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *BioMed Res. Int.* 2021, 2021, 9968228.
- Geller, M.; Oliveira, L.; Nigri, R.; Mezitis, S. G.; Ribeiro, M. G.; Fonseca, A. d. S. d.; Guimaraes, O. R.; Kaufman, R.; Fern; Wajnsztajn, A. B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain. *Vitam. Miner.* 2017, 6, 1000161.
- Haynes, L. W.; Rushton, J. A.; Perrins, M. F.; Dyer, J. K.; Jones, R.; Howell, R. Diploid and Hyperdiploid Rat Schwann Cell Strains Displaying Negative Autoregulation of Growth in Vitro and Myelin Sheath-Formation in Vivo. *J. Neurosci. Methods* 1994, 52, 119–127.
- Banek, N.; Martens, L.; Daluge, N.; Carty, N.; Schmeier, S.; Trutz, O.; Young, K. W.; Bohnhorst, P. Transcriptome Changes and Neuronal Degeneration in an In Vitro Model of B Vitamin Depletion. *Int. J. Phys. Med. Rehabil.* 2022, 1–2.
- Smith, P. O.; Trueman, R.; Powell, R.; Gregory, H.; Phillips, J.; Bohnhorst, P.; Rayner, M. Exploring the Effect of Vitamins B1, B6 and B12 on Neurite Regeneration Using a 3D Co-Culture Model of Neurodegeneration. *Int. J. Phys. Med. Rehabil.* 2023, 11, 1000667.
- Alvarez-Dominguez, J. R.; Melton, D. A. Cell Maturation: Hallmarks, Triggers, and Manipulation. *Cell* 2022, 185, 235–249.
- Huang, B.; Liang, J.-J.; Zhuang, X.; Chen, S.-W.; Ng, T. K.; Chen, H. Intravitreal Injection of Hydrogen Peroxide Induces Acute Retinal Degeneration, Apoptosis, and Oxidative Stress in Mice. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2018, 2018, 5489476.
- Fukui, K.; Takatsu, H.; Koike, T.; Urano, S. Hydrogen Peroxide Induces Neurite Degeneration: Prevention by Tocotrienols. *Free Radic. Res.* 2011, 45, 681–691.
- Fukui, K. Reactive Oxygen Species Induce Neurite Degeneration before Induction of Cell Death. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2016, 59, 155–159.
- Zhu, J.; Hu, Z.; Luo, Y.; Liu, Y.; Luo, W.; Du, X.; Luo, Z.; Hu, J.; Peng, S. Diabetic Peripheral Neuropathy: Pathogenetic Mechanisms and Treatment. *Front. Endocrinol.* 2024, 14, 1265372.
- Taveggia, C.; Feltri, M. L. Beyond Wrapping: Canonical and Noncanonical Functions of Schwann Cells. *Annu. Rev. Neurosci.* 2022, 45, 561–580.
- Jolival, C. G.; Mizisin, L. M.; Nelson, A.; Cunha, J. M.; Ramos, K. M.; Bonke, D.; Calcutt, N. A. B Vitamins Alleviate Indices of Neuropathic Pain in Diabetic Rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2009, 612, 41–47.
- Martins, D. O.; Marques, D. P.; Chacur, M. Enhancing Nerve Regeneration in Infraorbital Nerve Injury Rat Model: Effects of Vitamin B Complex and Photobiomodulation. *Lasers Med. Sci.* 2024, 39, 119.

ТОЧНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АККОРД



Нейромультивит



Оригинальный препарат*
европейского
производства



Комплекс витаминов группы В
в терапевтических дозировках
Без лидокаина



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Инструкция по медицинскому применению препарата Нейромультивит (раствор для внутримышечного введения) РУ ЛП-004102, таблетки, покрытые пленочной оболочкой ЛП-№(008804)-(ПГ-РУ)
*Нейромультивит не является аналогом других высокодозных комплексов витаминов группы В, зарегистрированных в РФ

ООО «Бауш Хелс» 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5 Тел.: +7 (499) 759 40 00

RUS-NEU-NMV-04-2025-3467

BAUSCH Health

Клинический потенциал и перспективы применения препарата римегепант в терапии и профилактике мигрени

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

Терапевтическая стратегия лечения мигрени направлена как на купирование приступов головной боли и сопутствующих симптомов, так и на снижение их частоты (профилактическая терапия) [1]. Однако, несмотря на наличие достаточного количества широко применяемых препаратов, до настоящего времени существует значительная неудовлетворенная потребность в эффективной и удобной для пациентов терапии мигрени. Триптаны могут быть эффективным вариантом лечения приступов мигрени, но до 40 % пациентов отмечают их недостаточную эффективность; 20–34 % испытывают потребность в дополнительном обезболивании (например, сочетают триптан с нестероидными противовоспалительными препаратами); не менее 30 % отказываются от триптанов из-за побочных эффектов или противопоказаний. Кроме этого, триптаны обладают повышенным риском развития лекарственно-индуцированной головной боли [1–5].

В апреле 2025 г. на территории РФ и в Казахстане зарегистрирован препарат Нуртек® (римегепант) — это первый таблетированный антагонист рецепторов кальцитонин-ген-связывающего пептида (CGRP), который способен не только купировать приступы мигрени, но и применяться в профилактическом режиме [11]. CGRP — это нейропептид, который высвобождается во время приступа мигрени, вызывая нейровоспаление и запуск других патофизиологических процессов, ответственных за развитие головной боли и других мигрень-ассоциируемых симптомов [2].

Эффективность и безопасность римегепанта доказана в крупномасштабной программе клинических исследований его применения как в режиме купирования приступов, так и профилактики. Римегепант 75 мг применяется в удобной лекарственной форме в виде

таблеток, быстро растворимых (диспергируемых) в полости рта [25–28]. Прием одной таблетки римегепанта в начале приступа мигрени обеспечивает пациентам быстрое (в течение первых 60 мин) избавление от боли, сопутствующих симптомов и возврат к нормальному функционированию: по данным клинических исследований 22 % и 38 % пациентов полностью вернулись к нормальному функционированию, соответственно, через 1 и 2 часа после приема римегепанта [25].

На фоне применения римегепанта в режиме профилактической терапии наблюдалось значительное уменьшение среднего числа дней с мигренью в месяц по сравнению с группой, принимавшей плацебо [39]. Уже в первые 4 недели терапии на 30 % снижается количество дней с приступами мигрени и еще на 20 % в течение следующих 8 недель. Эффективность римегепанта в режиме профилактического лечения сохранялась в течение 1 года терапии, среднее снижение количества дней мигрени в месяц относительно исходного уровня составило 6,2 дня, а 49 % пациентов достигли полного отсутствия приступов мигрени через год терапии римегепантом в режиме профилактики [45]. Римегепант продемонстрировал благоприятный профиль безопасности у пациентов с мигренью и сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистые заболевания, депрессия, сахарный диабет) [48–51].

Римегепант открывает новые возможности для пациентов, в том числе не отвечающих или плохо переносящих стандартную терапию мигрени. Внедрение препарата в клиническую практику позволит улучшить качество оказания медицинской помощи, повысить качество жизни пациентов, а также снизить бремя нетрудоспособности, связанное с мигренью.

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень — первичная форма головной боли, которая проявляется приступами интенсивной односторонней боли в сочетании с неврологическими и вегетативными симптомами [1–3].

Терапевтическая стратегия лечения мигрени направлена как на купирование приступов головной боли и сопутствующих симптомов, так и на снижение их частоты и тяжести (профилактическая терапия) [1]. Для купирования приступов мигрени обычно применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и другие анальгетики [2–3]. Триптаны являются специфичными для мигрени препаратами и долгое время считались золотым стандартом терапии [1–4]. Однако примерно треть пациентов не отвечает на терапию триптанами должным образом [1, 5], а у $\geq 20\%$ пациентов имеются сердечно-сосудистые противопоказания к их применению [6]. Для профилактического лечения мигрени могут применяться антигипертензивные, противосудорожные препараты и антидепрессанты [1, 3]. Некоторые из этих препаратов могут иметь противопоказания, серьезные лекарственные взаимодействия, ограниченную или не достаточную эффективность, а также достаточно высокую частоту нежелательных явлений (НЯ), что ограничивает их применение [1, 7].

Кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP) играет ключевую роль в патофизиологии мигрени [2], поэтому его блокирование представляет собой новый целенаправленный подход как для купирования приступов, так и для профилактического лечения мигрени [2]. Антагонисты рецепторов CGRP первого поколения (гепанты) показали многообещающую эффективность, однако их дальнейшая разработка была прекращена из-за проявлений гепатотоксичности [2, 8, 9]. В настоящее время разработаны гепанты второго поколения, которые лишены риска гепатотоксичности [2, 9].

В апреле 2025 г. на территории РФ и в Казахстане зарегистрирован препарат Нуртек® (римегепант) — это пероральный препарат второго поколения из группы гепантов, одобренный как для купирования приступов мигрени с аурой или без ауры у пациентов старше 18 лет, так и для профилактического лечения эпизодической мигрени [11]. Римегепант — единственный представитель группы гепантов, который выпускается в виде быстрорастворимой в полости рта таблетки (ODT), специально разработанной для повышения удобства применения и быстрого развития терапевтического эффекта [11–12].

В данном обзоре рассматриваются данные о терапевтической эффективности и безопасности применения римегепанта, а также обобщаются его фармакологические свойства.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РИМЕГЕПАНТА

Низкомолекулярный антагонист рецепторов CGRP (малая молекула), римегепант обладает высокой аффинностью к человеческому рецептору CGRP, блокируя его активность [10–12]. Связь между фармакодинамической активностью римегепанта и точными механизмами, определяющими его терапевтический эффект, пока остаётся не до конца изученной. В экспериментах *in vitro* римегепант эффективно блокировал активность CGRP как на рецепторе CGRP, так и на структурно родственном рецепторе амилина 1 (AMY1), но примерно в 30 раз эффективнее ингибировал именно CGRP-рецептор [13, 14]. Римегепант подавлял индуцированные CGRP потоки с показателями ингибирования (IC_{50}): 11,30 для CGRP-рецептора и 9,91 для AMY1-рецептора [14].

В доклинических исследованиях римегепант препятствовал вызванному CGRP увеличению кровотока в области лица (маркер дилатации внутричерепных артерий), обеспечивая 75 % ингибирование при концентрации около 700 нмоль/л [15, 16]. Константа ингибирования (K_i) римегепанта для CGRP-рецептора составила 0,027 нмоль/л (6,9 % несвязанной фракции) [15]. В концентрациях до 10 мкмоль/л римегепант не проявлял вазоконстрикторных свойств в *ex-vivo* моделях коронарных или церебральных артерий человека [17]. В отличие от этого, суматриптан вызывал прогрессивное, дозозависимое сужение сосудов — известное ограничение препаратов триптанового класса. Отсутствие вазоконстрикции под действием римегепанта не было связано с дефектом сосудистой стенки, так как при добавлении 10 мкмоль/л серотонина сосуды реагировали сужением [17]. У приматов даже при воздействии высоких концентраций римегепанта (в 10 раз превышающих наблюдаемые у человека при рекомендованной дозе 75 мг) не отмечалось изменений гемодинамических и электрокардиографических показателей [18]. Также не выявлено изменений сердечно-сосудистых параметров после 9 месяцев ежедневного введения римегепанта в дозе 50 мг/кг (примерно в 20 раз выше терапевтической для человека) [18]. У здоровых добровольцев однократное применение терапевтической (75 мг) или супратерапевтической (300 мг) дозы римегепанта не приводило к клинически значимому удлинению интервала QT [19]. Даже при совместном приеме римегепанта и суматриптана (две таблетки по 6 мг с интервалом 1 час) не отмечено клинически значимых различий в показателях артериального давления по сравнению с приемом одного только суматриптана [20].

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РИМЕГЕПАНТА

ODT (orally disintegrating tablet; таблетки, диспергируемые в полости рта) лекарственная форма римегепанта, принимаемая под язык, оказалась биоэквивалентной традиционной таблетированной форме римегепанта в рандомизированном открытом исследовании I фазы с участием здоровых добровольцев ($n = 35$) [21]. 90 % доверительные интервалы (ДИ) для среднегеометрических отношений между площадью под кривой «концентрация — время» (AUC) за интервал дозирования ($AUC_0 - \tau$), AUC от нуля до бесконечности ($AUC_0 - \infty$), а также максимальной концентрацией в плазме (C_{max}) находились в установленном диапазоне биоэквивалентности (80–125 %). Среднее значение времени достижения C_{max} (T_{max}) составило 1,48 ч для ODT-формы и 1,92 ч для обычной таблетированной формы ($p = 0,0021$), различие составило 26 мин [21].

Римегепант демонстрирует доза-пропорциональную линейную фармакокинетику после однократного приёма, его концентрация в крови изменяется прямо пропорционально увеличению дозы, что свидетельствует о предсказуемости его эффекта при увеличении или уменьшении дозы препарата [10, 11]. Абсолютная пероральная биодоступность римегепанта составляет примерно 64 % [10, 11]. При приёме римегепанта с богатой жирами пищей T_{max} увеличивалось примерно на 1–1,5 ч, C_{max} снижалась на 42–53 %, а AUC уменьшалась на 32–38 %. Клиническое значение уменьшения экспозиции римегепанта при приёме с пищей неизвестно. Однако в клинических исследованиях препарат назначали независимо от приема пищи. Римегепант характеризуется объемом распределения в равновесном состоянии 120 л и высокой (около 96 %) степенью связывания с белками плазмы [10, 11].

Метаболизм римегепанта происходит преимущественно с участием CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2C9; в плазме не обнаружено основных метаболитов [10, 11]. Препарат в основном (примерно 77 % дозы) выводится в неизменном виде: 78 % дозы обнаруживается в кале (42 % в неизменном виде) и 24 % — в моче (51 % в неизменном виде). Период полувыведения римегепанта составляет примерно 11 часов.

Фармакокинетика римегепанта не зависела от пола, возраста [22], расы / этнической принадлежности [23], массы тела, статуса мигрени, генотипа CYP2C9, нарушений функции почек или легкой / умеренной печёночной недостаточности [10, 11].

Римегепант является субстратом для CYP3A4, CYP2C9, P-gp и BCRP, а также слабым ингибитором CYP3A4. Совместное применение римегепанта

с сильными ингибиторами CYP3A4, а также с сильными или умеренными индукторами CYP3A4 не рекомендуется [10, 11].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИМЕГЕПАНТА

Применение римегепанта для купирования приступов мигрени

Эффективность римегепанта для купирования приступов мигрени была изучена в 4-х рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы [25–28]. В одном из исследований 3-й фазы оценивалась эффективность и безопасность ODT-формы римегепанта [25], тогда как в трех других изучалась эффективность и безопасность обычной таблетированной формы римегепанта 75 мг [26–28]. В исследования были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет [25–27] или 18–65 лет [28] с мигренью с аурой или без ауры, продолжительностью не менее 1 года [25–28], частотой приступов мигрени от 2 до 8 в месяц и интенсивностью головной боли от умеренной до интенсивной [25–27]. В целом, по всем исследованиям средний возраст пациентов составлял 38–42 года, и большинство (81–89 %) участников были женщины. Среднее количество приступов умеренной и выраженной интенсивности в месяц составляло 3,6–4,7, а средняя продолжительность приступов — 20,0–32,5 часа [25–28].

После скринингового периода длительностью от 3 до 28 дней пациенты были рандомизированы для приема римегепанта в дозе 75 мг или плацебо и должны были принять препарат при первом приступе мигрени в течение 45 дней [25–28]. Пациенты получали электронный дневник и должны были фиксировать данные о купируемом приступе с момента до приема и до 48 часов после приема дозы. Первичные конечные точки включали отсутствие головной боли через 2 часа после приема дозы римегепанта или плацебо и отсутствие наиболее беспокоящего мигрень-ассоциированного симптома (фоно-фотофобия, тошнота) также через 2 часа после приема препарата. Вторичные конечные точки включали снижение интенсивности головной боли и восстановление нормального функционирования в различных временных точках после приёма препарата, отсутствие необходимости в приёме дополнительного анальгетического препарата в течение 24 часов, а также устойчивое отсутствие головной боли [25–28].

В рандомизированном двойном-слепом плацебо контролируемом исследовании однократная доза римегепанта ODT 75 мг обеспечила более высокую эффективность по сравнению с плацебо для купирования приступов мигрени [25]. По первичным конечным точкам через 2 часа после приёма римегепант

Таблица 1. Результаты эффективности применения римегепанта ODT 75 мг в режиме купирования приступов мигрени

Критерии эффективности (конечные точки)	Римегепант ODT 75 мг (n = 669)	Плацебо* (n = 682)	P
Купирование головной боли через 2 часа, % пациентов (первичная конечная точка)	21	11	< 0,001
Купирование головной боли через 90 минут, % пациентов	15	7	< 0,0001
Купирование головной боли через 1 час, % пациентов	10	—	—
Снижение интенсивности головной боли через 1 час, % пациентов	37	21	< 0,001
Снижение интенсивности головной боли через 2 часа, % пациентов	59	43	< 0,0001
Устойчивое избавление от головной боли в течение 24-х часов, % пациентов	48	28	< 0,0001
Устойчивое избавление от головной боли в течение 48-х часов, % пациентов	42	25	< 0,0001
Восстановление нормального функционирования через 1 час, % пациентов	22	16	0,0025
Восстановление нормального функционирования через 2 часа, % пациентов	38	26	< 0,001

* Пациентам, рандомизированным в группу плацебо, было разрешено принимать аспирин, ибупрофен, ацетоминифен, напроксен и антимиометики; кроме триптанов.

продемонстрировал лучшие результаты по сравнению с плацебо по отсутствию боли (21 % против 11 %, $p < 0,0001$; разница в риске 10, 95 % ДИ 6–14) и по отсутствию самого неприятного симптома (35 % против 27 %, $p = 0,0009$; разница в риске 8, 95 % ДИ 3–13). Полное купирование головной боли в течение двух часов отмечалось у каждого 5-го пациента в группе терапии римегепантом. Римегепант был также эффективнее плацебо по всем вторичным конечным точкам, включая снижение интенсивности головной боли и восстановление нормального функционирования через 60 минут после приёма препарата, отсутствие необходимости в приёме дополнительного анальгетического препарата в течение 24 часов, а также устойчивое отсутствие головной боли до 48 часов после приёма римегепанта (табл. 1). Безопасность римегепанта оказалась абсолютно сопоставимой с плацебо. Наиболее частыми НЯ были тошнота (11 [2 %] из 682 пациентов) и инфекции мочевыводящих путей (10 [1 %] из 682 пациентов). Серьёзных НЯ у пациентов, получавших римегепант, не было.

Объединённый анализ данных по эффективности ODT и обычной таблетированной формы римегепанта

Результаты объединённых (post hoc [29–31]) анализов рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований III фазы применения римегепанта в режиме купирования приступов мигрени оказались сопоставимы с результатами других исследований применения римегепанта у пациентов с мигренью независимо от частоты приступов и для купирования приступов мигрени у пациентов, принимающих сопутствующие традиционные препараты профилактической терапии мигрени [32, 33]. Римегепант (в форме ODT или обычной таблетированной таблетки) показал большую эффектив-

ность по сравнению с плацебо в режиме купирования приступов мигрени, что выражалось в быстром (≤ 2 ч) и продолжительном (2–48 ч) облегчении боли и возвращении к нормальной активности [34], отсутствии тошноты через 2 часа после приёма [31] и уменьшении потребности в дополнительном обезболивании в течение 2–24 часов после приёма [35]. Римегепант также был значительно эффективнее плацебо независимо от частоты приступов мигрени (≤ 4 или > 4 приступов в месяц) [32], у пациентов с неэффективностью к терапии триптанами (неэффективность 1 или ≥ 2 триптанов) [30], а также вне зависимости от того, принимали ли пациенты препараты профилактической терапии мигрени [33].

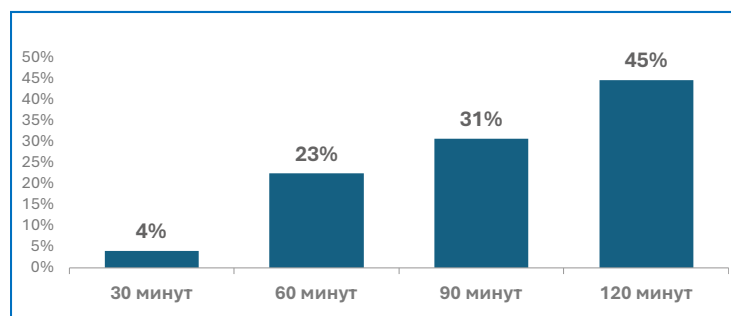
Применение римегепанта в реальной клинической практики

Римегепант уже более 5 лет применяется в реальной клинической практике. В анализе данных из крупной исследовательской базы в США была выявлена связь между применением римегепанта для купирования приступов мигрени и снижением использования опиоидов [36]. В исследовании были изучены пациенты с мигренью, имевшие в анамнезе опыт применения опиоидов для купирования приступов мигрени ($n = 16\,639$). После назначения им римегепанта среднее ежемесячное количество принимаемого эквивалента морфина снизилось на 3,17 %, а среднее ежемесячное количество рецептов на опиоиды уменьшилось на 16,11 % ($p < 0,000001$). Кроме того, 40,1 % пациентов прекратили использование опиоидов после начала терапии римегепантом [36].

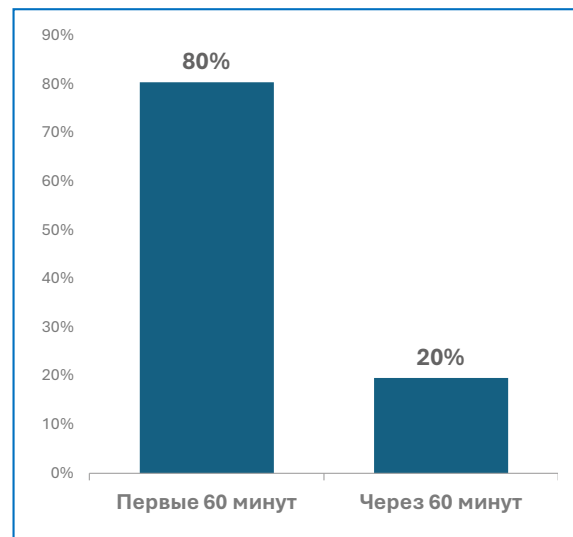
В другое исследование применения римегепанта в реальной клинической практике, проведённое итальянскими учёными, было включено 103 пациента с мигренью как с аурой, так и без ауры (74,8 % женщин, средний возраст 44,4 лет); 24,3 % пациентов

Рис. 1.

Полное купирование головной боли через 30, 60, 90 и 120 минут после приёма Римегепанта



Эффективность Римегепанта в зависимости от времени принятия препарата: в течение первых 60 минут (71 пациент), в течение 120 минут (32 пациента)

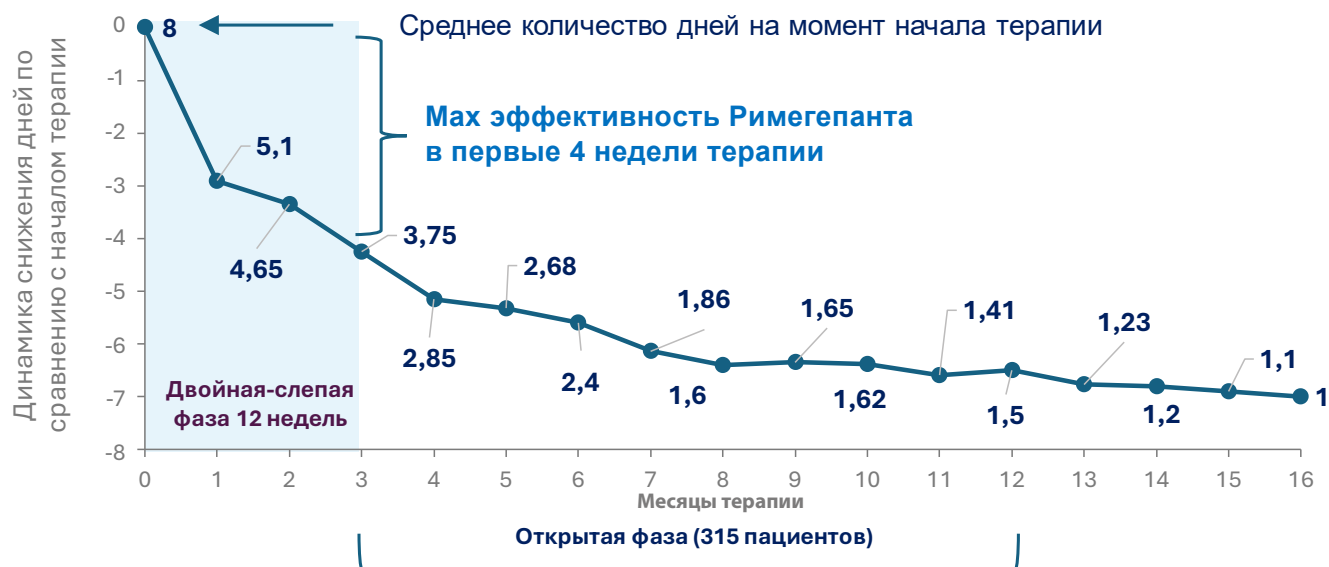


были с хронической мигренью, из которых 44,0 % имели сопутствующий диагноз лекарственно-индуцированной головной боли. В исследуемой когорте пациентов было в среднем по 9,6 приступов мигрени в месяц; 84,5 % пациентов для купирования приступов мигрени принимали триптаны с различной степенью их эффективности: хорошая / очень хорошая эффективность в 42,7 % случаев, плохая эффективность в 40,0 %, отсутствие эффективности в 17,3 % случаев [37]. Пациентам было рекомендовано принимать римегепант как можно раньше от начала приступа мигрени. В среднем, пациенты принимали римегепант через 63,6 [49,9–77,4] минуты с момента начала головной боли. 71 пациент (68,9 %) приняли римегепант в течение первых 60 минут с момента начала головной боли. Через 2 часа после приема римегепанта 44,7 % пациентов достигли полного избавления от головной боли (% пациентов с положительным терапевтическим ответом оказался в 2 раза выше, чем в клиническом исследовании [25]. 80 % пациентов достигли полного купирования головной боли через 2 часа после приема римегепанта в течение первых 60 минут после начала приступа (рис. 1). Купирование головной боли с римегепантом было связано с временем приема, с более высокими шансами на освобождение от боли через 2 часа после приема дозы при приеме римегепанта в течение первого часа от начала боли. Как полное купирование головной боли, так и снижение интенсивности боли не зависели от интенсивности боли на исходном уровне, что свидетельствует об универсальности римегепанта при различной интенсивности приступов мигрени.

Исследование, выполненное канадско-американской группой учёных, стало первым, демонстрирующим профилактический терапевтический потенциал римегепанта [38]. Было проанализировано 1044 пациента (средний возраст 43 года); 424 пациента — мигрень с аурой; 10,9 приступов мигрени в месяц на момент включения; для купирования приступов пациенты принимали римегепант 75 мг в течение 52 недель. Снижение количества приступов оценивалось через 4 недели приёма римегепанта в режиме купирования; в среднем, пациенты приняли 15 таблеток римегепанта в первые 4 недели (3,75 таблетки в неделю). На 52-й неделе 78,6 % участников достигли 30 % снижения, а 63,3 % участников достигли 50 % снижения приступов мигрени в месяц. Таким образом, впервые было показано, что приём препарата для купирования приступов мигрени снижает их частоту при длительном применении и улучшает прогноз течения мигрени в дальнейшем [38].

Применение римегепанта в режиме профилактики приступов мигрени

Эффективность римегепанта для профилактического лечения мигрени была оценена в рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании II/III фазы [39]. Схема исследования включала скрининговый этап (включая 4-недельный период наблюдения) и 12-недельный двойной слепой этап лечения, и последующий 52-недельный открытый период наблюдения. В исследование были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с мигренью (с аурой или без ауры) и от 4 до 15 приступов мигрени средней или тяже-

Рис. 2. Длительная эффективность Римегепанта у пациентов с эпизодической мигренью в режиме профилактики

лой степени в месяц. Средний возраст пациентов на исходном уровне составлял 41 год, большинство (83 %) — женщины. У 40 % пациентов была мигрень с аурой, у 60 % — без ауры, и у 23 % — хроническая мигрень в анамнезе. Среднее количество приступов средней или тяжелой степени в месяц составляло 7,8 [39]. После 4-недельного периода наблюдения пациенты были рандомизированы для приема римегепанта внутрь по 75 мг или плацебо через день в течение 12 недель. Электронный дневник использовали для фиксации возникновения и тяжести приступов мигрени. Первичной конечной точкой было изменение по сравнению с 4-недельным периодом наблюдения среднего количества дней с мигренью в последние 4 недели двойного слепого этапа лечения (недели 9–12). Римегепант, принимаемый через день, оказался более эффективным, чем плацебо, для профилактики мигрени [39]. Римегепант превзошёл плацебо по первичной конечной точке — снижению количества дней с приступами мигрени в месяц в течение 12 недель: в группе терапии римегепантом среднее снижение количества дней с приступами мигрени составило 4,3 дня, тогда как в группе плацебо — 2,7. Римегепант, принимаемый в режиме профилактики, продемонстрировал очень быстрое развитие терапевтического эффекта: сразу на 30 % снизилось количество дней с мигренью в течение первых 4-х недель терапии и еще на 20 % в течение следующих 8 недель (рис. 2). Эффективность римегепанта в режиме профилактического лечения сохранялась в течение 1 года терапии, среднее снижение количества дней мигрени в месяц относительно исходного уровня составило 6,2 дня, а 49 % пациентов достигли полного отсутствия приступов мигрени че-

рез год терапии римегепантом в режиме профилактики (рис. 3). Большинство пациентов, получавших римегепант в течение длительного времени для профилактического лечения мигрени, предпочли римегепант своим предыдущим препаратам и для купирования приступов мигрени [40, 41] и отказались от использования НПВП, традиционных анальгетиков и противорвотных препаратов [42].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ РИМЕГЕПАНТА

Профиль безопасности и переносимости римегепанта (в форме ODT или обычной таблетки) сопоставим с плацебо [25–28]. В объединённом анализе исследований 3-й фазы применения как ODT-формы, так и обычной таблетки римегепанта 75 мг для купирования приступов мигрени ($n = 3553$) общая частота НЯ составила 14,2 % при приеме римегепанта и 11,7 % при приеме плацебо [43]. Большинство НЯ были легкой или средней степени выраженности, купировались самостоятельно и не требовали дополнительной терапии. Наиболее частыми НЯ были тошнота (1,5 % при римегепанте против 0,8 % при плацебо) и инфекция мочевыводящих путей (ИМП; 1,1 % против 0,6 %). НЯ, связанные с лечением (НЯ, связанные с терапией), отмечались у 6,4 % пациентов, принимавших римегепант, и у 4,8 % пациентов, принимавших плацебо, а частота серьезных НЯ была низкой (0,2 % против 0,2 %). Повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ) выше верхней границы нормы (ВГН) наблюдалось у 2,7 % пациентов, принимавших римегепант, и у 2,9 % пациентов, принимавших плацебо [43].

Объединённый анализ также не выявил значимых различий в переносимости римегепанта по возрасту (<40, ≥40, <65, ≥65 лет), полу или расе [44].

Профиль переносимости римегепанта также был сопоставим с плацебо при приёме через день для профилактического лечения мигрени [39]. В исследовании 3-й фазы применения римегепанта 75 мг в режиме профилактики общая частота НЯ составила 36 % в обеих группах лечения. Большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести. Наиболее частыми (≥2 %) НЯ были назофарингит (4 % при римегепанте против 2 % при плацебо), тошнота (3 % против 1 %), ИМП (2 % против 2 %) и инфекция верхних дыхательных путей (2 % против 3 %). НЯ, связанные с лечением, отмечались у 11 % принимавших римегепант и у 9 % принимавших плацебо, а серьёзные НЯ возникали у 1 % пациентов в обеих группах. Немногие пациенты прекратили лечение из-за НЯ (2 % при римегепанте против 1 % при плацебо). Повышение уровней АЛТ или АСТ более чем в 3 раза выше ВГН отмечалось у 1 % пациентов обеих групп [39].

Римегепант противопоказан пациентам с анамнезом гиперчувствительности к римегепанту или любому из его компонентов. В случае возникновения реакций гиперчувствительности приём римегепанта следует прекратить и начать соответствующую терапию [10, 11].

Римегепант, применяемый через день для профилактического лечения мигрени, в целом также хорошо переносился и в исследовании открытой фазы, длительностью 52 недели [45]. В долгосрочной перспективе профиль безопасности римегепанта оставался сопоставимым с результатами предыдущих клинических исследований, и признаков гепатотоксичности выявлено не было [46, 47]. Подгрупповой анализ показал, что римегепант был безопасным и хорошо переносимым при длительном профилактическом и/или симптоматическом лечении мигрени у пациентов с неэффективностью терапии одним триптаном (n = 546) или двумя и более триптанами (n = 246) [48], у пациентов с депрессией (n = 426) или тревогой (n = 417) [49], при одновременном приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (n = 181) или других антидепрессантов (n = 195) [50], а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска (n = 735) [51].

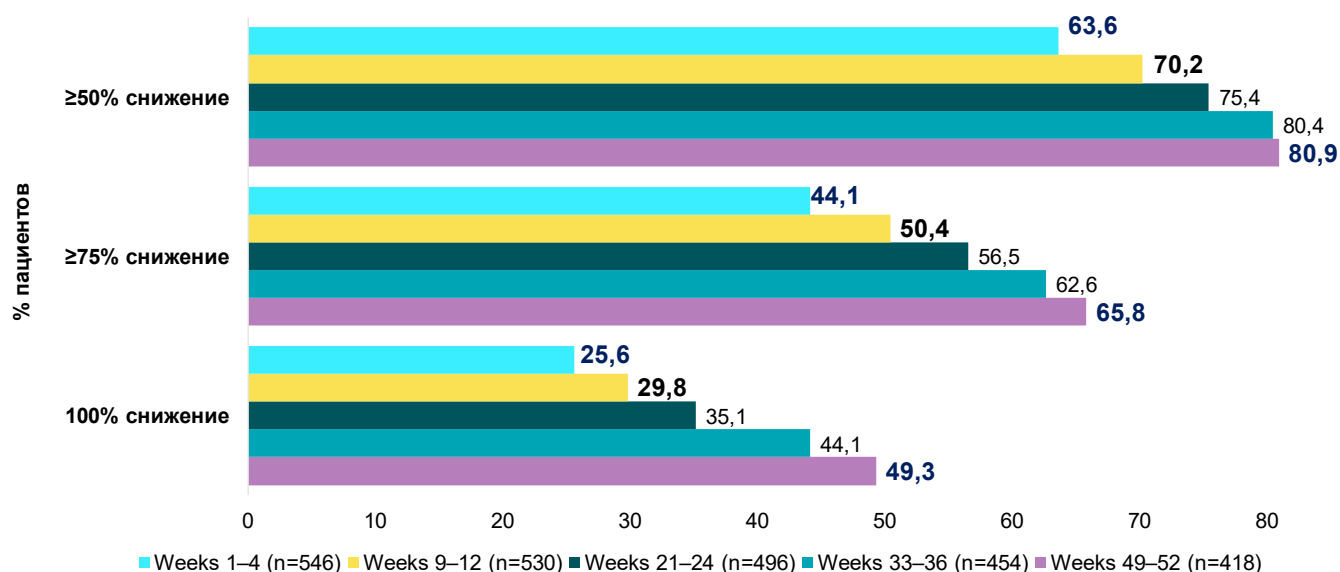
МЕСТО РИМЕГЕПАНТА В СОВРЕМЕННОЙ ПАРАДИГМЕ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПОВ И ПРОФИЛАКТИКИ МИГРЕНИ

Важными целями купирования приступов мигрени являются стойкое избавление от головной боли и сопутствующих неприятных, мигрень-ассоциированных симптомов, восстановление способ-

ности нормально функционировать и снижение потребности в дополнительном обезболивании [1]. Эффективная терапия приступа мигрени определяется достижением (в течение 2 часов после приема препарата) и поддержанием (на протяжении ≥24 часов) состояния благополучия, включающего отсутствие головной боли или существенное снижение её интенсивности, минимальные или отсутствующие нарушения, вызванные сопутствующими мигрень-ассоциированными симптомами, и отсутствие значимых НЯ, связанных с препаратом [5]. Основные задачи профилактического лечения мигрени — снижение частоты, продолжительности и тяжести приступов, улучшение нормального функционирования и бремени заболевания [1]. Для профилактики мигрени применяются препараты с доказанной эффективностью [3]. Выбор терапии индивидуализируется с учётом анамнеза пациента, сопутствующих заболеваний, одновременно принимаемых препаратов и предпочтений пациента [3]. Препараты с бимодальным действием, эффективные как для купирования приступов мигрени, так и для профилактического лечения, могут представлять новый подход к ведению пациентов с мигренью [52]. Такой интегрированный подход способствует достижению целей, общих для терапии и профилактики заболевания [39]. Низкомолекулярный антагонист рецепторов CGRP римегепант — первый препарат двойного действия, показанный как для купирования приступов, так и для профилактического лечения мигрени [9–11].

В ключевых исследованиях III фазы римегепант продемонстрировал достаточную эффективность в купировании приступов мигрени [25–28]. ODT-форма римегепанта значительно превосходила плацебо по избавлению от головной боли и наиболее римегепанта беспокоящего мигрень-ассоциированного симптома через 2 часа после приема препарата [25]. Быстрорастворимая таблетка обладает улучшенным всасыванием и более коротким временем достижения максимальной концентрации, что способствует быстрому началу действия римегепанта [12]. Длительный период полувыведения римегепанта обеспечивает стойкий эффект до 48 часов после приема [25]. Удобство применения таблетки, которую можно принимать без воды и вне зависимости от приема пищи, особенно важно для пациентов с тошнотой и рвотой во время мигрени [12].

Римегепант существенно снижал частоту приступов мигрени при приеме через день для профилактического лечения [39]. По сравнению с плацебо, препарат значительно уменьшал количество дней с мигренью на 9–12 неделях. Улучшения отмечались уже в первые 4 недели приема, указывая на быстрое

Рис. 3. Эффективность римегепанта в длительной профилактике мигрени (52 недели терапии)*

* Пациенты с $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100% снижением количества дней с мигренью в месяц

начало профилактического действия и примерно половина пациентов, принимавших римегепант, достигла уменьшения количества дней с мигренью на $\geq 50\%$. Примерно половина пациентов, принимавших римегепант, достигла уменьшения количества дней с мигренью на $\geq 50\%$.

Положительная эффективность римегепанта сохранялась и в долгосрочной перспективе, в том числе и в исследовании открытой фазы применения в режиме профилактики [45]. В течение 52 недель римегепант был эффективен при профилактическом лечении (через день) и/или по требованию для купирования острого приступа мигрени. Препарат также способствовал улучшению качества жизни по сравнению с плацебо. Примерно половина пациентов достигла полного отсутствия приступов мигрени через год терапии римегепантом. Большинство пациентов, использовавших римегепант длительно, предпочли его предыдущим препаратам и были удовлетворены лечением.

Римегепант хорошо переносился как для купирования приступа, так и для профилактики (по требованию или через день) [25–28, 39]. Большинство НЯ были легкой или средней степени, и лишь немногие пациенты прекратили лечение из-за них. Наиболее частыми побочными явлениями были тошнота, инфекции мочевыводящих путей и инфекции верхних дыхательных путей. Не было выявлено признаков гепатотоксичности, что является важным различием по сравнению с препаратами первого поколения группы гепантов. Долгосрочные данные также подтвердили благоприятный профиль безопасности римегепанта, сопоставимый с результатами предыдущих исследований [45].

На сегодняшний день не проводилось прямых сравнительных исследований римегепанта с другими препаратами для лечения мигрени. Некоторые систематические обзоры и мета-анализы показали незначительные различия по эффективности и переносимости между римегепантом и другими препаратами для купирования мигрени, а также между римегепантом, атогепантом и моноклональными антителами к CGRP для профилактики [53–57]. Однако результаты таких непрямых сравнений следует трактовать с осторожностью. Требуются будущие прямые сравнительные исследования для четкого определения роли римегепанта относительно других препаратов от мигрени [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Римегепант эффективен, безопасен и хорошо переносится как для купирования приступов, так и для профилактики мигрени. Уникальная лекарственная форма препарата в виде быстрорастворимой в полости рта таблетки, обеспечивает удобство приема и более быстрый ответ.

Римегепант рекомендован для купирования приступов мигрени с аурой или без ауры у пациентов старше 18 лет, а также для профилактического лечения эпизодической мигрени у взрослых (у которых ≥ 4 приступов мигрени в месяц) [10, 11]. Рекомендуемая доза римегепанта для купирования приступа мигрени составляет 75 мг и должна приниматься как можно раньше, от начала приступа [10, 11]. Для профилактического лечения мигрени рекомендовано принимать 75 мг через день. Максимальная доза римегепанта в течение 24 часов — 75 мг. Римегепант выпускается в форме таблетки, раство-

римой в полости рта, таблетка может приниматься как на язык, так и под язык и не требует приёма до-полнительной жидкости.

Как первый препарат, имеющий два показания (купирование приступов и профилактика мигрени), римегепант открывает новые возможности для пациентов, в том числе не отвечающих на стандартную терапию или плохо переносящих традиционные средства от мигрени. Внедрение препарата в клиническую практику позволит улучшить качество оказания медицинской помощи, повысить качество жизни пациентов, а также снизить бремя нетрудоспособности, связанное с мигренью.



Литература

- Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021;61 (7):1021–39.
- de Vries T, Villalón CM, Maassen Van Den Brink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol Ther*. 2020;211: 107528.
- Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021;17 (8):501–14.
- Robbins MS. Diagnosis and management of headache: a review. *JAMA*. 2021;325 (18):1874–85.
- Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain*. 2022;23 (1):133.
- Dodick DW, Shewale AS, Lipton RB, et al. Migraine patients with cardiovascular disease and contraindications: an analysis of real-world claims data. *J Prim Care Community Health*. 2020. <https://doi.org/10.1177/2150132720963680>.
- Martelletti P, Luciani M, Spuntarelli V, et al. Deprescribing in migraine. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20 (6):623–5.
- Lionetto L, Capi M, Curto M, et al. Rimegepant. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist: treatment of migraine. *Drugs Future*. 2019;44 (8):635.
- Negro A, Martelletti P. Rimegepant for the treatment of migraine. *Drugs Today (Barc)*. 2020;56 (12):769–80.
- Biohaven Pharmaceuticals. NURTEC ODT (rimegepant) orally disintegrating tablets, for sublingual or oral use: US prescribing information. 2022.
- Инструкция по медицинскому применению препарата римегепант (Нуртек®), 29 апреля 2025;
- Edvinsson L. Rimegepant oral disintegrating tablet for migraine. *Lancet*. 2019;394 (10200):711–2.
- Pan KS, Siow A, Hay DL, et al. Antagonism of CGRP signaling by rimegepant at two receptors. *Front Pharmacol*. 2020; 11:1240.
- Hage La Cour S, Juhler K, Kogelman LJA, et al. Characterization of erenumab and rimegepant on calcitonin gene-related peptide induced responses in *Xenopus laevis* oocytes expression calcitonin gene-related peptide receptor and the amylin-1 receptor. *J Headache Pain*. 2022;23 (1):59.
- Conway C, Dubowchik G, Croop R, et al. Phase 1 and 2 safety, tolerability and pharmacokinetics of single and multiple dose rimegepant as compared to the predicted clinically efficacious dose range [abstract no. 2145 plus poster P13.004]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Tong G, Savant I, Jariwala N, et al. Phase I single and multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of BMS-927711 in healthy subjects. *J Headache Pain*. 2013;14 (Suppl. 1): P118.
- Conway C, Dubowchik GM, Coric V. Rimegepant and BHV3500, small molecule CGRP receptor antagonists, exhibit no active vasoconstrictive properties in ex-vivo human coronary or cerebral arteries [abstract no. LBOR-08 plus poster]. *Headache*. 2018;58 (8):1295.
- Conway C, Croop R, Dubowchik GM, et al. Cardiovascular safety of rimegepant 75 mg in 3 randomized clinical trials and systematic evaluations from in vitro, ex vivo, and in vivo nonclinical assays [abstract no. P237LB plus poster]. *Headache*. 2019;59 (Suppl. 1):176.
- Hanna M, Coric V, Stringfellow J, et al. Rimegepant has no clinically relevant effect on ECG parameters at therapeutic and supratherapeutic doses: a thorough QT study versus placebo and moxifloxacin in healthy subjects [abstract no. 2117 plus poster P6.003]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.): 2117.
- Croop R, Ivans A, Anderson MS, et al. A phase 1 randomized study of hemodynamic effects and pharmacokinetic interactions during concomitant use of rimegepant and sumatriptan in healthy adults. *Cephalalgia Rep*. 2021; 4:1–10.
- Croop R, Ivans A, Anderson M, et al. A phase 1 study to evaluate the bioequivalence of oral tablet and orally dissolving tablet formulations of rimegepant, a small molecule CGRP receptor antagonist [abstract no. poster MTIS2018-170]. In: 17th Biennial Migraine Trust International Symposium. 2018.
- Ivans A, Stringfellow J, Coric V, et al. Rimegepant 75 mg exposure, safety, and tolerability are similar in elderly and nonelderly adults: a phase 1, open-label, parallel-group, single-dose study [abstract no. 2101]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Li Y, Wang X, Ballesteros-Perez A, et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled, single-and multiple-dose, double-blind study to evaluate the pharmacokinetics and safety of rimegepant orally disintegrating tablets 75 mg in healthy Chinese adults [abstract no. poster LB-P-19]. *Headache*. 2022;62 (7):922.
- Ivans A, Stringfellow J, Coric V, et al. Results of a phase 1, open label, single-dose, parallel-group study of rimegepant 75 mg in subjects with hepatic impairment [abstract no. 2126 plus poster P1.006]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394 (10200):737–45.
- Lipton RB, Conway CM, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant 75 mg, an oral CGRP receptor antagonist, for the acute treatment of migraine: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial, study 301 [abstract no. P5123LB plus poster]. *Headache*. 2018;58 (8):1336–7.
- Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med*. 2019;381 (2):142–9.
- Yu S, Kim B-K, McGrath D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant 75 mg orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: results from a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial in adults from China and Korea [abstract no. LB-P-20 plus poster]. In: The American Headache Society's Annual Scientific Meeting. 2022.
- Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. 2014; 34 (2): 114–125.
- Jensen C, Lipton R, Blumenfeld A, et al. Rimegepant for the acute treatment of migraine in patients with a history of triptan treatment failure: pooled results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 4914]. *Neurology*. 2021;96 (15 Suppl.).
- McAllister P, Berman G, Kudrow D, et al. Rimegepant 75 mg demonstrates superiority to placebo on nausea freedom: results from a post hoc pooled analysis of 3 phase 3 trials in the acute treatment of migraine [abstract no. 2402]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Levin M, Buse D, Blumenfeld A, et al. Rimegepant 75 mg is effective for the acute treatment of migraine regardless of attack frequency: results from 3 phase 3 trials [abstract no. 1212]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Pavlovic J, Dodick D, Newman L, et al. Rimegepant is effective for the acute treatment of migraine in subjects taking concurrent preventive medication: results from 3 phase 3 trials [abstract no. 2091]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Pavlovic J, Dodick D, Friedman D, et al. Rimegepant 75 mg provides early and sustained relief of migraine with a single dose: results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 2366]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
- Smith T, McAllister P, Berman G, et al. Low rates of rescue medication usage in subjects treated with a single dose of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine: results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 2342 plus poster]. *Neurology*. 2021;96 (15 Suppl.).
- Mohajer A, Scripture J, Harris L, et al. Decreased opioid use in migraine patients following rimegepant initiation: a real-world analysis [abstract no. POSC170 plus poster]. *Value Health*. 2022;25 (Suppl. 1): S134.
- Effectiveness and tolerability of rimegepant in the acute treatment of migraine: a real-world, prospective, multicentric study (GAINER study). Iannone et al. *The Journal of Headache and Pain* (2025) 26:4: 1–11;
- L'italien et al. Rimegepant 75 mg for acute treatment of migraine is associated with significant reduction in monthly migraine days: Results from a long-term, open-label study. *Cephalalgia Reports*; 2022; Volume 5: 1–11;
- Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397 (10268):51–60.
- Mullin K, Pavlovic JM, Hutchinson S, et al. Medication preference, satisfaction, and clinical improvement among adults receiving long-term treatment with rimegepant for migraine [abstract no. P-130]. *Headache*. 2022;62 (Suppl. 1):114.
- Turner IM, Pavlovic JM, Lipton RB, et al. Preference for rimegepant and improved clinical global impression of change among adults with a history of triptan treatment failure: results from a long-term open-label safety study [abstract no. P147]. *Headache*. 2021;61 (Suppl. 1):137–8.
- Kudrow D, Mullin K, Berman G, et al. Long-term use of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine reduces use of analgesics and antiemetics [abstract no. 5072 plus poster]. *Neurology*. 2021;96 (15 Suppl.).
- Hutchinson S, Lipton R, Stock E, et al. Three phase 3 trials show the safety and tolerability profiles of rimegepant 75 mg were like placebo [abstract no. poster IP21]. In: Headache Cooperative of the Pacific Winter Conference. 2020.

44. Schim J, Hutchinson S, Lipton R, et al. Rimegepant 75 mg demonstrates safety and tolerability similar to placebo with no effects of age, sex, or race in 3 phase 3 trials [abstract no. 1609]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
45. Lipton RB, Kudrow D, Smith TR, et al. Safety and tolerability of rimegepant every other day for preventive treatment of migraine plus as-needed for acute treatment of migraine: results from a 52-week, open-label extension study [abstract no. IOR09]. *Headache*. 2022;62 (Suppl. 1).
46. Croop R, Shiovitz T, Khan A, et al. An open-label, intermediate sized, expanded access protocol of rimegepant in the acute treatment of migraine [abstract no. P2–2.006 plus poster 874]. *Neurology*. 2022;98 (18 Suppl.).
47. Croop R, Berman G, Kudrow D, et al. Long-term safety of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine (study 201) [abstract no. 4829]. *Neurology*. 2020;94 (15 Suppl.).
48. Mullin K, Hutchinson S, Smith T, et al. Long-term safety of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine in adults with a history of triptan treatment failure [abstract no. 5142 plus poster]. *Neurology*. 2021;96 (15 Suppl.).
49. Buse DC, Baskin SM, Lipton RB, et al. Rimegepant 75 mg is safe and well tolerated for the acute treatment of migraine in adults with a history of depression or anxiety: results from a long-term open-label safety study (study 201) [abstract plus poster]. *Headache*. 2020;60 (Suppl. 1):120–1.
50. Baskin SM, Buse DC, Jensen CM, et al. Rimegepant 75 mg is safe and well tolerated for the acute treatment of migraine in adults using selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and other antidepressants: results from a long-term, open-label safety study (study 201) [abstract no. plus poster]. *Headache*. 2020;60 (Suppl. 1):120.
51. Hutchinson S, Schim J, Lipton R, et al. Oral rimegepant 75 mg is safe and well tolerated in adults with migraine and cardiovascular risk factors: results of a multicenter, long-term, open-label safety study. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3: 873179.
52. Johnson B, Freitag FG. New approaches to shifting the migraine treatment paradigm. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3: 873179.
53. Johnston K, Popof E, Deighton A, et al. Comparative efficacy and safety of rimegepant, ubrogepant, and lasmiditan for acute treatment of migraine: a network meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022;22 (1):155–66.
54. Polavieja P, Belger M, Venkata SK, et al. Relative efficacy of lasmiditan versus rimegepant and ubrogepant as acute treatments for migraine: network meta-analysis findings. *J Headache Pain*. 2022;23 (76):1–14.
55. Singh A, Gupta D, Singh A. Ditans vs gepants: a systematic review and indirect network meta-analysis for comparative analysis of efficacy and safety. *Neurol India*. 2021;69 (Suppl. 1): S43–50.
56. Yang CP, Liang CS, Chang CM, et al. Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4 (10): e2128544 (1–15).
57. Popof E, Powell L, Rahim T, et al. Rimegepant versus atogepant and monoclonal antibody treatments for the prevention of migraine: a systematic literature review and network meta-analysis [abstract no. P-145 plus poster]. *Headache*. 2021;61 (Suppl. 1):145–6.
58. Berger AA, Winnick A, Carroll AH, et al. Rimegepant for the treatment of migraine. *Health Psychol Res*. 2022; 10 (5): 38534;



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ВМЕСТЕ УВИДИМ ЦЕЛОЕ

INTERMEDA.RU



ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ



ЭКОЛОГИЯ МОЗГА

ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РОССИИ

ОДНО ПРОСТОЕ РЕШЕНИЕ

для лечения и профилактики мигрени

Нуртек® 75 мг
(римегепант)
таблетки для рассасывания

Первый в России инновационный таблетированный препарат в классе антагонистов CGRP-рецепторов, который может применяться как для купирования приступов, так и для профилактики мигрени¹

КУПИРОВАНИЕ
приступов мигрени с аурой
или без у взрослых¹

ОДНОКРАТНО
как можно раньше
в начале приступа

1
ТАБЛЕТКА
НУРТЕК®
75 МГ

ПРОФИЛАКТИКА
эпизодической мигрени
у взрослых с частотой
приступов не менее 4 в месяц¹
ЧЕРЕЗ ДЕНЬ

15 мин.

Быстрое начало действия,
от 15 минут²

48 ч.

Длительное сохранение эффекта
до 48 часов²

86%

86% пациентов, принимающих
Нуртек®, не нуждались
в дополнительных препаратах
для купирования мигрени²

Значительное снижение,

сразу на 50% количества дней
с мигренью в течение 3-х первых
месяцев терапии³

49%

пациентов достигают полного
отсутствия приступов мигрени
через год терапии⁷

Прием Нуртек® не влияет

на планирование беременности
в отличие от моноклональных
антител к CGRP^{1*}

Профиль безопасности препарата НУРТЕК®
сопоставим с плацебо²

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нуртек (Римегепант). 2. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394: (10200):737–745. 3. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021;397(10268):51–60. 4. Ailani J, et al. Presented at the American Headache Society 64th Annual Scientific Meeting; June 2022; P162.

*CGRP mAbs have a half-life of up to 35 days, meaning it takes roughly 175 days (5 half-lives) for the drug to be essentially eliminated from the body. HYPERLINK "https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/03331024241273966" according to a study published on Sage Journals. This long duration necessitates a cautious approach to pregnancy planning. tagonists (Gepants) in migraine prevention. Handb Clin Neurol. 2024;199:107–124.



ООО «Пфайзер Инновации»
123112, Москва, Пресненская наб., д.10,
БЦ "Башня на Набережной" (блок С)
Тел.: +7 495 287 50 00, Факс: +7 495 287 53 00
PP-NNT-RUS-0015 от 18.07.2025 г.



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



Общая характеристика
лекарственного препарата Нуртек®
ЛП-№(008633)-(ГП-РУ)