

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№3/23

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



↓ **СНИЖАЕТ ЧИСЛО
ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ² И
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА³**



**ЕДИНСТВЕННЫЙ
БИОАКТИВНЫЙ
КОНЦЕНТРАТ**

ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ⁴



**ОБШИРНАЯ
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА**

В Т. Ч. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ⁵



**90% ПАЦИЕНТОВ
ПРИВЕРЖЕНЫ**

К ТЕРАПИИ АЛФЛУТОПОМ⁶



БИОТЕННОС

ALFLUTOP.RU

ЗДОРОВЬЕСУСТАВОВ.РФ

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

1. Согласно данным базы ООО «Айкьюви Соловьев» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», на российском розничном рынке по итогам 2021 года бренд Алфлутоп является лидером по объему продаж в упаковках, в рублях в оптовых ценах и в евро в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы М05 «Прочие препараты для лечения нарушений костно-мышечной системы» (Классификация ЕрМРА). 2. Левин О. С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. Consilium medicum. 2015; 17 (2): 75-78. 3. Светлова М. С. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение). 2017. Медицинский совет ревматология. 4. В фармакотерапевтической группе «репарации стимулятор природного происхождения» лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп ПН*012210/01. 5. А. Е. Каратеев. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 111-124. 6. И. Крысанов, В. Крысанова, В. Ермакова. Фармакоэкономический анализ применения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита. Фармакология и фармакотерапия. 2022; №2. Ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Алфлутоп РУ ПН*012210/01 grls.rosminzdrav.ru. Информация для работников здравоохранения с распространением на медицинских мероприятиях.

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 3/23

СОДЕРЖАНИЕ

Pain and Life Management

Мелатонин и старение: перспективы терапевтического применения у человека 3
Bubenik G.A., Konturek S.J.

Обзор

Клиническая эффективность и профиль безопасности Алфлутопа в комплексной терапии хронических дорсопатий пояснично-крестцовой локализации: систематический обзор и метаанализ 10
С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, А.А. Смирнова, Е.В. Яковлев

Клинические исследования

Применение диацереина и гликозаминогликан-пептидного комплекса в патогенетической терапии хронической боли в нижней части спины: результаты многоцентрового наблюдательного исследования 24
Ан.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов, Ю.В. Каракулова, Л.И. Рейхерт, Т.А. Щербоносова

Мнение экспертов

Риск диагноза COVID-19 и госпитализации у пациентов с остеоартритом или болью в спине, принимавших ибупрофен, по сравнению с другими НПВП или парацетамолом: сетевое когортное исследование. 32
Junqing Xie, James T. Brash, Cigdem Turkmen, Stefan Driessen, Giustino Varrassi, George Argyriou, Sarah Seager, Christian Reich, Daniel Prieto-Alhambra

Конференции и конгрессы

Периферические нейропатии с расстройством чувствительности. Нейробиологические аспекты нейрорегенерации 41
Ан.Б. Данилов, А.В. Амелин

По материалам on-line конференции «Герменевтика боли: искусство трактовки и мастерство терапии» в рамках Школы невролога (6 марта 2023 г., Москва)

Лекарства

Кетопрофен лизиновая соль. Новый подход к управлению болью 47
Ан.Б. Данилов, И.М. Шугурова

Главный редактор

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

Редакция журнала

Директор: 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

Мелатонин и старение: перспективы терапевтического применения у человека

Реферативный перевод

Источник: Journal of physiology and pharmacology 2011, 62, 1, 13–19. www.jpp.krakow.pl

Bubenik G. A.¹, Konturek S. J.²

¹ Department of Integrative Biology, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada;

² Department of Physiology, Jagellonian University Medical College, Cracow, Poland.

Продолжительность жизни человека, независимо от влияния современной медицины, составляет 85–95 лет. Все живые существа обладают внутренними часами, определяющими суточные (циркадные) или сезонные ритмы. Эти изменения времени сопряжены с изменениями уровня мелатонина — древнего, с эволюционной точки зрения, гормона, который вырабатывается во многих тканях, в том числе, в шишковидной железе, сетчатке и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Свет блокирует, а темнота стимулирует выработку мелатонина в шишковидной железе. Таким образом, суточные колебания секреции мелатонина представляют собой «суточные часы», а годовые колебания — «сезонные часы» организма. Уменьшение секреции мелатонина с возрастом может представлять собой и «возрастные часы». Мелатонин — мощный антиоксидант, устраняющий вредоносное действие свободных радикалов. Поэтому было выдвинуто предположение о том, что снижение уровня мелатонина участвует в процессе старения. Пока известно, что продлить жизнь можно единственным способом — уменьшить потребление калорий на 40 %, что в экспериментах увеличивало продолжительность жизни у крыс, собак и обезьян на 30–40 %. Большая группа людей попыталась воспроизвести на себе этот эксперимент, но его результаты станут известны только через несколько десятилетий. Каким образом голод продлевает жизнь?

Существует взаимосвязь между уменьшением калорийности пищи и уровнем мелатонина в ЖКТ. В экспериментах на животных было убедительно показано, что голодание сильно стимулирует выработку мелатонина в ЖКТ. Поэтому, вместо того, чтобы всё время голодать, продолжительность жизни можно увеличить заместительной терапией мелатонином. Ежедневный приём мелатонина на ночь может обеспечить такой же уровень мелатонина в крови, как голодание и защитить людей от некоторых «возрастных» болезней, например, болезни Паркинсона или Альцгеймера. Существует большая группа людей, ежедневно принимающих мелатонин и убеждённых в том, что мелатонин — «основа молодости». Настанет день, и эти люди смогут предоставить экспериментальные подтверждения эффективности мелатонина.

ВВЕДЕНИЕ

Сколько существует на Земле человек, он пытается продлить свою жизнь. Уже много раз сообщалось об открытии «средства вечной молодости», но, к сожалению, все предложенные методы по замедлению процесса старения на самом деле оказывались неэффективны. Как можно остановить старение, если мы не знаем, что его вызывает? Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что продолжительность жизни человека предопределена, воз-

можно, генетически и не меняется в течение тысячелетий. Большинство из нас смогут прожить, в лучшем случае, 85–95 лет, даже с учётом достижений медицины. Это ненамного больше, чем жизнь Микеланджело, Гёте, Пикассо или Ньютона, которые прожили долгую и плодотворную жизнь без помощи современной медицины.

Возрастные анатомические и физиологические изменения в организме человека связаны с процессом репродукции. Изменения при менопаузе у женщин и андропаузе у мужчин касаются не только снижения секреции половых, но и других гормонов, в частности, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста, гормонов коры надпочечников, тироксина, мелатонина дигидроэпиандростерона (ДГЭА) и тестостерона, лютеинизирующего гормона, лептина и пролактина [1, 3–7]. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрогенами для женщин хорошо изучена, хотя и имеет свои ограничения, а ЗГТ андрогенами для мужчин находится ещё в зачаточном состоянии [4].

Все живые существа обладают внутренними часами, определяющими суточное (циркадное) или сезонное время. Эти изменения времени зависят от суточных и сезонных колебаний освещённости и тесно связаны с секрецией мелатонина [8, 9]. Мелатонин — производное серотонина [10], и вырабатывается во многих органах, в том числе, в шишковидной железе, сетчатке и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [11]. В дневное время интенсивный солнечный свет блокирует секрецию мелатонина в шишковидной железе. С наступлением сумерек

сетчатка улавливает уменьшение света и передаёт сигнальную информацию к шишковидной железе (рис. 1) [12], которая усиливает секрецию мелатонина в кровь. Повышение концентраций мелатонина является удобным сигналом о наступлении ночи для всех клеток организма. Таким образом, суточные колебания секреции мелатонина представляют собой «суточные часы», а годовые колебания — «сезонные часы» человека. Уменьшение секреции мелатонина с возрастом может также представлять собой «возрастные часы» [4, 10, 12]. У новорожденных шишковидная железа функционирует не полностью, и дети получают «мелатониновые сигналы» через материнское молоко [10, 13]. Поэтому дети на грудном вскармливании спят лучше, чем при питании искусственными смесями. Потом секреция мелатонина быстро нарастает, достигает пиковых значений в период от 2 до 4 лет, и затем опять начинает быстро снижаться, достигая плато в период пубертата (рис. 2) [14]. После полового созревания до старости происходит процесс постепенного снижения концентраций мелатонина (рис. 3) [2, 9, 15, 16]. Это снижение считается предрасполагающим фактором к развитию нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [17]. У молодых людей суточные перепады в концентрации мелатонина очень сильны, но к 60 годам различия между дневными и ночными концентрациями этого гормона уже на 80 % ниже, чем у подростков, а у стариков практически отсутствуют [16]. Эти возрастные изменения (рис. 3) активно обсуждаются, поскольку существуют и большие индивидуальные различия

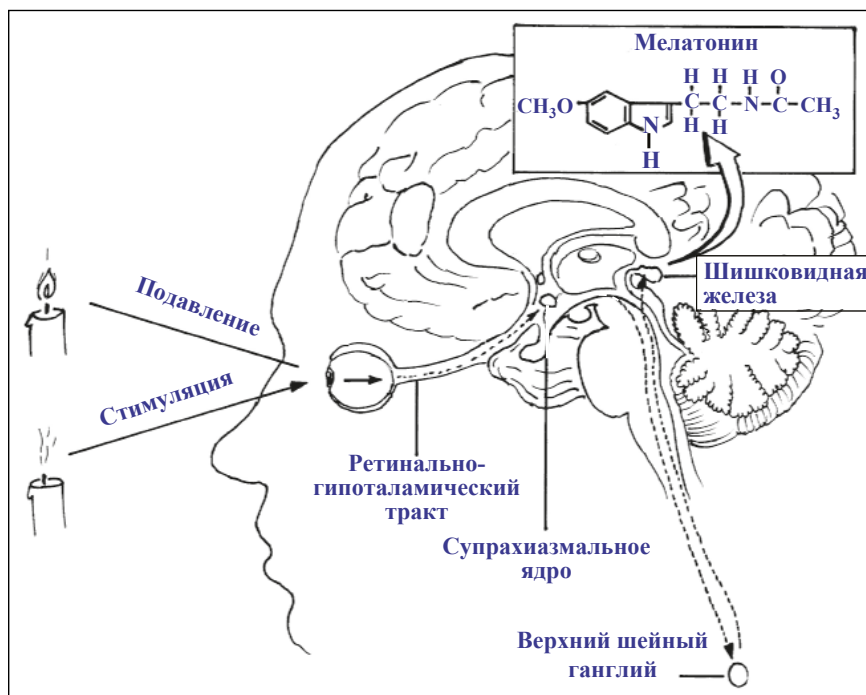


Рис. 1. Подавление и стимуляция синтеза мелатонина в шишковидной железе через ретинально-шишковидный путь (с изменениями из Konturek et al. 2007).

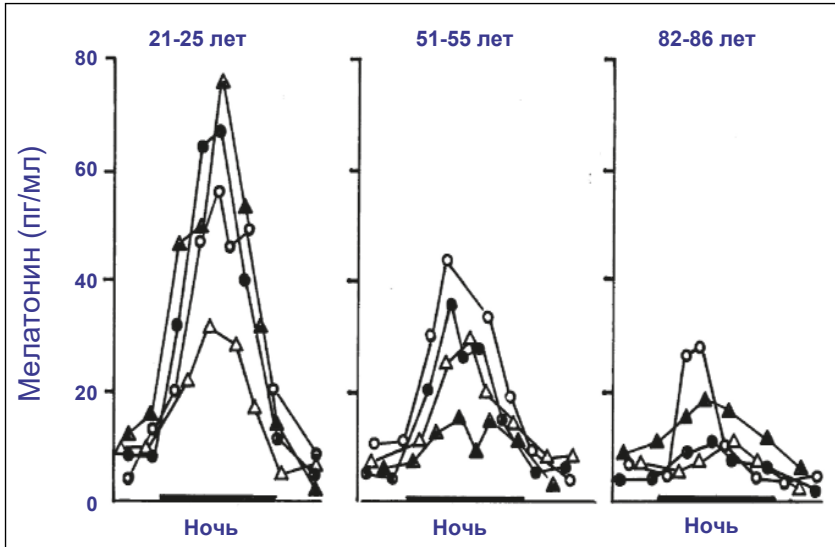


Рис. 2. Суточные изменения концентраций мелатонина в разных возрастных группах людей. Обращает на себя внимание ночной пик концентраций в самой молодой группе (с изменениями из Reiter *et al.* 1995).

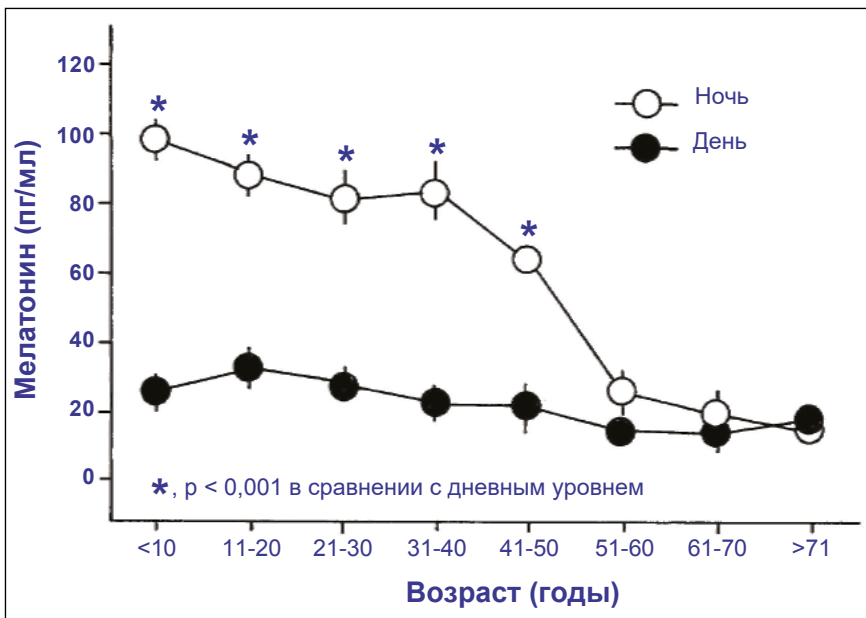


Рис. 3. Изменения дневных и ночных концентраций мелатонина в сыворотке с возрастом. Обращает на себя внимание снижение концентраций мелатонина в ночное время (преимущественно, из шишковидной железы), в то время как дневные концентрации мелатонина (преимущественно из ЖКТ) с возрастом не меняются (с изменениями из Benot *et al.* 1998).

в ночных концентрациях мелатонина. Также неизвестно, являются ли изменения в ритме секреции мелатонина причиной или следствием старения человека [5]. Возможно, это является биологическим сигналом к началу старения. Исходя из этого, была предложена заместительная терапия мелатонином, которая практикуется многими людьми по всему миру, несмотря на недостаточность сведений о её эффективности и безопасности.

Мелатонин обладает естественным снотворным эффектом. Возможно, изменение суточных колебаний его секреции является причиной бессонницы у пожилых людей. Они страдают не только от смещения времени засыпания, но и от фрагментации сна. Засыпание связано со снижением температуры тела. Молодые люди обычно предпочитают ложиться спать, когда температура тела достигает миниму-

ма. Известно, что мелатонин снижает температуру тела, и это может лежать в основе его снотворного действия.

За последние 100 лет были научно проанализированы разные методы увеличения продолжительности жизни, но эффективным оказалось только ограничение приёма пищи [3]. Длительное, начиная с молодости, снижение калорийности пищи на 40 % в течение всей жизни, увеличивало её продолжительность у мышей, крыс, собак и обезьян на 30–50 %. При дефиците питания животные позже достигали половой зрелости, и в старческом возрасте реже страдали от различных опухолей и катаракты, чем животные с неограниченным доступом к пище.

Существует взаимосвязь между мелатонином и ограничением питания: голодание сохраняет ночной пик секреции мелатонина, который практиче-

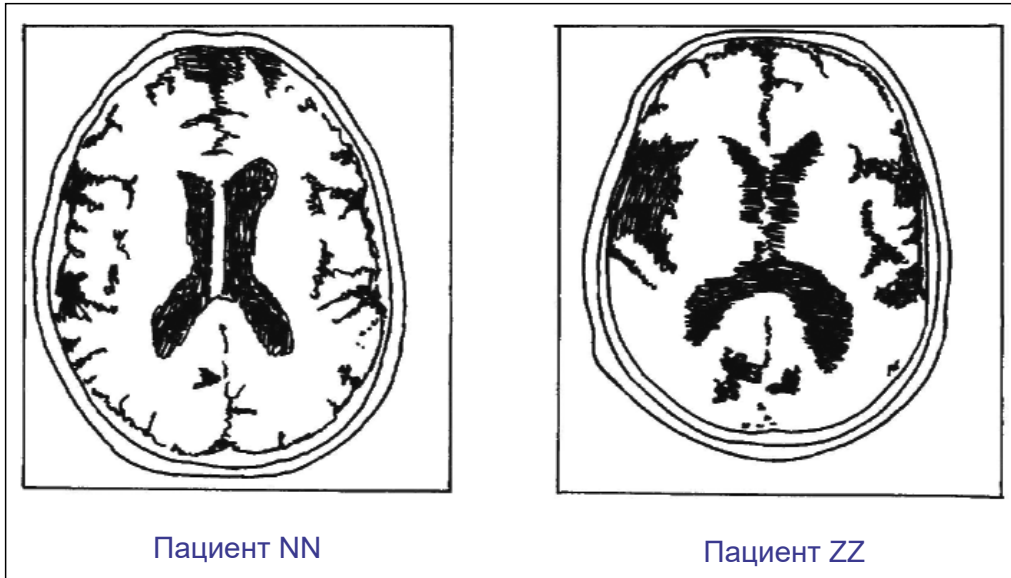


Рис. 4. Сравнение МРТ головного мозга монозиготных близнецов, страдавших болезнью Альцгеймера. Пациент слева (NN) получал мелатонин (6 мг/сутки) в течение 36 месяцев, а пациент справа (ZZ) — плацебо. Обратите внимание на битемпоральную атрофию и расширение желудочков у пациента ZZ (получавший плацебо) (с изменениями из Brusco *et al.* 1998).

ски исчезает в пожилом возрасте [9, 12]. Кроме того, у голодающих животных отмечено повышение числа адренергических рецепторов в шишковидной железе, которые отвечают за секрецию мелатонина [22]. В разных исследованиях на животных, мелатонин не только увеличивал продолжительность жизни, но и повышал уровень тестостерона, тиреоидных гормонов и показатели иммунной защиты [23, 25, 26]. В элегантных, но противоречивых исследованиях группы Pierpaoli, пересадка шишковидной железы от молодых крыс старым животным продлевала жизнь на 42 %, а от старых животных молодым — наоборот, сокращала продолжительность жизни на 29 % [24]. В экспериментах у пожилых крыс восстановленные суточные концентрации мелатонина, аналогичные таковым у молодых животных, способствовали уменьшению висцеральной жировой ткани, уровней инсулина плазмы и лептина, восстанавливали поведенческие реакции, характерные для молодых животных. Интересно, что при введении мелатонина молодым крысам их поведение или уровни гормонов не изменялись [29].

Способность ограниченного питания продлевать жизнь связана с секрецией мелатонина в ЖКТ, но не шишковидной железой [30]. В нашем исследовании 2 дня голодания у мышей в 2 раза увеличивали концентрацию мелатонина практически во всех отделах ЖКТ, особенно в желудке [31]. В ЖКТ мелатонин вырабатывается, предположительно, энтерохромаффинными клетками слизистой оболочки [32]. Благодаря большой протяжённости ЖКТ, в его тканях содержится в 400 раз больше мелатонина, чем в шишковидной железе [33].

Вместе с нарушением ритма секреции мелатонина в процессе старения происходит десинхронизация

и других важных биоритмов человека, что делает его более уязвимым к болезням «старшего возраста». Высказано предположение о том, что продолжительность и амплитуда ночного повышения уровня мелатонина, которые уменьшаются с возрастом, являются следствием запрограммированной скорости старения [3, 9]. По другой версии, скорость старения зависит от накопления свободных радикалов. Поскольку мелатонин в достаточно высокой степени защищает ДНК и другие макромолекулы от повреждающего действия свободных радикалов [16], он может быть важным фактором, определяющим старение [9]. Антиокислительные свойства мелатонина в несколько раз выше, чем у витамина Е [34]. Согласно версии Maestroni и Conti [35], мелатонин представляет собой адаптогенный гормон, регулирующий реакции организма на условия окружающей среды.

Благодаря сильным антиоксидантным свойствам, мелатонин может быть эффективен в профилактике нейродегенеративных заболеваний [40, 42]. Он либо уменьшает токсичность бета-амилоида, либо полностью предотвращает гибель клеток в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера [36, 37] и Паркинсона (рис. 4). В клиническом исследовании группы Brusco мелатонин назначался одному из гомозиготных братьев-близнецов. Через три года ежедневного приёма мелатонина симптомы болезни Альцгеймера были существенно менее выражены, чем у брата, не получавшего терапии [38]. В другом исследовании мелатонин оказался эффективен при лёгких когнитивных нарушениях, предшествующих деменции [41].

В то же время, группой Анисимова недавно было показано, что наряду с продлением жизни мелатонин увеличивает и частоту развития опухолей у са-

мок крыс [27, 28]. Таким образом, применение мелатонина как геронтопротектора пока не может быть рекомендовано и требует большего количества исследований. Пока мелатонин не был официально опробован в качестве «эликсира молодости». Но так как он не может быть запатентован и во многих странах доступен по невысокой цене большому количеству населения, существует достаточно большая популяция людей, ежедневно принимающих это вещество. Однажды эти люди смогут предоставить пока отсутствующие экспериментальные данные об отдалённой эффективности и безопасности мелатонина.

Литература

- Qian S-Z, Xu YC, Zhang J. Hormonal deficiency in older males. *Int J Androl* 2000; 23 [Suppl. 2]: 1-3.
- Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, Cardinali DP. Melatonin and sleep in aging population. *Exp Gerontol* 2005; 40: 911-925.
- Masoro ED. Retardation of aging processes by nutritional means. *Physiopathological processes of aging. Ann NY Acad Sci* 1992; 673: 29-35.
- Touitou Y, Bogdan A, Haus E, Touitou C. Modification of circadian and circannual rhythms with aging. *Exp Gerontol* 1997; 32: 603-661.
- Touitou Y, Haus E. Alteration with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol Int* 2000; 17: 369-390.
- Rasmussen DD, Mitton DR, Larsen SA, Yellon SM. Antiaging-dependent changes in the effect of daily melatonin supplementation on rat metabolic and behavioral responses. *J Pineal Res* 2001; 31: 89-94.
- Reiter RJ. Melatonin: that ubiquitously acting pineal hormone acting pineal hormone. *News Physiol Sci* 1991; 6: 223-227.
- Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Br J Med Biol Res* 1993; 26: 1141-1155.
- Reiter RJ. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data. *Exp Gerontol* 1995; 30: 199-212.
- Touitou Y. Human aging and melatonin. *Clinical relevance. Exp Gerontol* 2001; 36: 1083-1100.
- Bubenik GA. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 [Suppl. 2]: 33-51.
- Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 1993; 49: 654-1664.
- Illnerova H, Buresova M, Presl J. Melatonin rhythm in human milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 838-841.
- Waldhauser F, Kovacs J, Reiter RJ. Age related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Exp Gerontol* 1998; 33: 759-772.
- Wetterberg L, Bergiannaki JD, Paparrigopoulos T, et al. Normative melatonin excretion: a multinational study. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 209-226.
- Benot S, Goberna R, Garcia-Marino S, Osuna C, Reiter RJ, Guerrero M. Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum. *J Pineal Res* 1999; 27: 59-64.
- Lahiri DK, Chen D, Lahiri P, Rogers JT, Greigs NH, Bondy S. Melatonin, metals, and gene expression implications in aging and neurodegenerative disorders. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1035: 216-230.
- Poeggeler B. Melatonin, aging, and age-related diseases. Perspectives for prevention, intervention and therapy. *Endocrine* 2005; 27: 201-212.
- Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Molecules in focus. Melatonin. *J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 313-316.
- Stokkan KA, Reiter RJ, Neonaka KO, Lerchl A, Yu BP, Vaughan MK. Food restriction retards aging of the pineal gland. *Brain Res* 1991; 545: 66-72.
- Stokkan KA, Reiter RJ, Vaughan MK, Neonaka KO, Lerchl A. Endocrine and metabolic effects of life-long food restriction in rats. *Acta Endocrinol* 1991; 125: 93-100.
- Henden T, Stokkan KA, Reiter RJ, Nonaka KO, Lerchl A, Jones DJ. Age-associated reduction in pineal beta-adrenergic receptor density is prevented by life-long food restriction in rats. *Biol Signals* 1992; 1: 34-39.
- Oaknin-Bendahan S, Anis Y, Nir I, Zisapel N. Effect of long-term administration of melatonin and a putative antagonist on the ageing rat. *NeuroReport* 1995; 6: 785-788.
- Lesnikov VA, Pierpaoli W. Pineal cross-transplantation [old to young and vice versa] as evidence for an endogenous "aging clock". *Ann N Y Acad Sci* 1994; 719: 457-460.
- Pierpaoli W, Regelson W. Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 1994; 94: 787-791.
- Pierpaoli W, Bulian D. The pineal aging and death program. I. Grafting of old age pineals in young mice accelerates their aging. *J Antiaging Med* 2001; 4: 31-37.
- Anisimov VN, Zavarzina Y, Zabezhinski MA, et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice. *J Gerontol* 2001; 56: B311-B323.
- Anisimov VN. Live span extension and cancer risk: myths and reality. *Exp Gerontol* 2001; 36: 1101-1136.
- Rasmussen DD, Boldt BM, Wilkinson SM, Yellon SM, Matsumoto AM. Daily melatonin administration at middle age suppresses male visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology* 1999; 140: 1009-1012.
- Roky R, Kapas L, Taishi TP, Fang J, Krueger JM. Food restriction alters the diurnal distribution of sleep in rats. *Physiol Behav* 1999; 67: 697-703.
- Bubenik GA, Ball RO, Pang SF. The effect of food deprivation on brain and gastrointestinal tissue levels of tryptophan, serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, and melatonin. *J Pineal Res* 1992; 12: 7-16.
- Raikhlin NT, Kvetnoy IM. Melatonin and enterochromaffin cells. *Acta Histochem* 1976; 55: 19-24.
- Huether G. The contribution of extrapineal sites of circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experientia* 1994; 49: 665-670.
- Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: a peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sciences* 1994; 55: 271-276.
- Maestroni JM, Conti A. Melatonin in relation to the immune system. In: *Melatonin Biosynthesis, Physiological Effects and Clinical Applications*. H-S Yu, RJ Reiter [eds.]. Boca Raton, USA, CRC Press 1994, Chap. 11.
- Pappola MA, Sos M, Omar RA, et al. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide. *J Neurosci* 1997; 17: 1683-1690.
- Pappolla MA, Chyan Y-J, Bozner P, et al. Dual anti-amyloidogenic and anti-oxidant properties of melatonin: a new therapy for Alzheimer's disease? In: *Alzheimer's Disease and Related Disorders*. DF Swaab [eds.]. Toronto, John Wiley & Sons, 1999.
- Brusco LI, Marquez M, Cardinali DP. Monozygotic twins with Alzheimer's disease treated with melatonin: case report. *J Pineal Res* 1998; 25: 260-263.
- Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI. Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 218-227.
- Reiter RJ. Cytoprotective properties of melatonin: presumed association with oxidative damage and aging. *Nutrition* 1998; 14: 691-696.
- Savaskan E. Melatonin in aging and neurodegeneration. *Drug Develop Res* 2002; 56: 482-490.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behav Brain Funct* 2006; 2: 15.

XIV МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

MANAGE PAIN

УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ!



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

*На правах рекламы

6-8 НОЯБРЯ 2023

📍 Олимпийский проспект, 18/1 **Азимут Сити Отель Олимпик Москва**



Участие бесплатное, регистрация на конгресс по QR коду

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



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ВМЕСТЕ УВИДИМ ЦЕЛОЕ

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



ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ



ЭКОЛОГИЯ МОЗГА

Клиническая эффективность и профиль безопасности Алфлутопа в комплексной терапии хронических дорсопатий пояснично-крестцовой локализации: систематический обзор и метаанализ

С. А. Живолупов¹, д-р мед. наук, профессор, врач-невролог высшей категории, полковник медицинской службы;

И. Н. Самарцев¹, д-р мед. наук, старший преподаватель кафедры нервных болезней;

А. А. Смирнова², врач-невролог;

Е. В. Яковлев^{2,3,4}, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой психофизиологии; доцент кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины; заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением № 2, врач-невролог высшей категории.

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия.

² Медицинский центр АО «Адмиралтейские верфи», Санкт-Петербург, Россия.

³ Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС, Санкт-Петербург, Россия.

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Цель исследования: оценка клинической эффективности и безопасности применения Алфлутопа в составе комплексной фармакотерапии хронической дорсопатии пояснично-крестцовой локализации у взрослых пациентов в сравнении со стандартным лечением нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Материалы и методы. Поиск литературы проводился в электронных базах PubMed и eLIBRARY.RU (2000–2023 гг.) с включением проспективных рандомизированных (РКИ), а также проспективных или ретроспективных нерандомизированных клинических исследований (неРКИ). Оценка риска систематической ошибки проводилась при помощи онлайн-инструмента robvis (<https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis>), статистическая обработка данных выполнялась в онлайн-программе Cochrane RevMan (<https://revman.cochrane.org>).

Результаты. Для создания систематического обзора было отобрано и включено 11 исследований, с низким или умеренным риском систематической ошибки, и, в целом, описывающих статистически значимые показатели эффективности использования лекарственного препарата Алфлутоп в режиме монотерапии или комбинированной терапии в сравнении с плацебо или приемом НПВП (курсом или по требованию).

В 9 исследованиях, где отслеживалась безопасность применения препарата, не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления (НЯ) и ни одного досрочного прекращения участия в исследовании по причине развития НЯ. Последние исследования, касающиеся эффективности и безопасности Алфлутопа при хронических дорсопатиях, проведены на территории Российской Федерации и Беларуси.

Метаанализ РКИ с низким риском предвзятости показал большую вероятность полного купирования болевого синдрома в 90-дневный срок от начала терапии при добавлении Алфлутопа в курсовой дозе 20 мл к традиционной терапии НПВП в фиксированных дозах в сравнении со стандартным режимом курсового приема НПВП с высокой величиной эффекта (ОР 4,89; 95 % ДИ 1,13–21,24; $p = 0,03$).

Выводы. Включение лекарственного препарата Алфлутоп в схему комплексной терапии пациентов с хронической дорсопатией пояснично-крестцовой локализации является безопасным и повышает вероятность полного купирования боли в сравнении со стандартной монотерапией НПВП.

Ключевые слова: хроническая дорсопатия, боль в нижней части спины, хондропротекторы, Алфлутоп, SYSADOA, лечение дорсопатий.

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине наблюдается качественный новый этап развития, с одной стороны, связанный с широким внедрением принципов доказательности во все аспекты оказания медицинской помощи населению на основе разработки транснациональных клинических рекомендаций и стандартов терапии тех или иных заболеваний, метаанализа клинических исследований (КИ); с другой стороны, ориентированный на безопасность терапии для ограничения частоты встречаемости ятрогений.

Тем не менее, в настоящее время к препаратам первой линии относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые ежедневно в мире используют более 30 млн человек, причем 40 % из них старше 60 лет (коморбидные пациенты!). Это объясняется отчасти их доступностью (относятся к безрецептурным лекарственным средствам), кроме того, большое значение имеет недостаточная осведомленность пациентов и врачей о рисках, связанных с бесконтрольным применением этих препаратов, среди которых наиболее значимыми являются сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные побочные эффекты [5]. Но это только часть проблемы; во-первых, как показал метаанализ da C Menezes Costa с соавт., в который вошли 15 когортных исследований (3316 больных), выявлена достоверная закономерность: большинство эпизодов острой боли при дорсопатиях проходят существенно через 6–12 недель, большая часть больных выздоравливает [6]; во-вторых, наблюдение 669 коморбидных пациентов в возрасте > 55 лет с жалобами на боль в нижней части спины (БНЧС) в течение 3-х месяцев выявило связь между использованием обезболивающих препаратов и исходами (интенсивность боли и качество жизни пациентов по шкале Роланда-Морриса): потребители обезболивающих лекарств имели

более высокую интенсивность боли и большие показатели инвалидизации по сравнению с теми, кто их не употреблял [8].

В связи с этим назрела необходимость пересмотра существующих стратегий лечения дорсопатий, идентификации патогенетических форм дорсопатий и использования концепции адьювантных анальгетиков (АА). Линейка АА на сегодняшний день достаточно широкая; это хондропротекторы, миорелаксанты, витамины группы В, ингибиторы холинэстеразы, антиконвульсанты и антидепрессанты [5]. Особого внимания заслуживают хондропротекторы, поскольку за счет структурно-модифицирующего эффекта они замедляют или, в отдельных случаях, снижают прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений тканей позвоночника, что способствует снижению уровня боли.

В последние годы интерес к изучению терапевтической эффективности хондропротекторов или, иначе говоря, медленнодействующих препаратов SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) значительно возрос, о чем свидетельствует метаанализ, проведенный Zhu X. с соавт. [9]. В данном исследовании контрольными точками эффективности SYSADOA (хондроитина сульфат и глюкозамин) на модели остеоартрита тазобедренного и коленного суставов были: интенсивность боли (7127 пациентов), физические функции (6667 больных), тугоподвижность пораженных суставов (4079 пациентов) и безопасность. В результате было обнаружено, что пероральный прием хондроитина в рекомендованных дозировках более эффективен, чем плацебо для облегчения болевого синдрома и улучшения физической функции суставов; по сравнению с плацебо глюкозамин показал значительное превосходство по уменьшению тугоподвижности суставов; при этом обе лекарственные формы обладали хорошим профилем безопасности.

Учитывая сходства патоморфологии, эти данные можно экстраполировать и на межпозвоночные суставы. Крайне важна оценка эффективности SYSADOA в комплексной терапии дорсопатий; тем более исследований такого рода в мировой научной литературе гораздо меньше, чем исследований с остеоартритом (остеоартрозом) крупных суставов. Особенно это касается инъекционных форм SYSADOA, поскольку их применение позволяет добиться положительных результатов в более короткие сроки, что не только свидетельствует об эффективности препарата, но и позволяет облегчить организацию и проведение РКИ за счет уменьшения их срока. В сравнении с другими инъекционными хондропротекторами препарат Алфлутоп имеет убедительную доказательную базу, в том числе и наблюдательных исследований [10, 11].

За последние 20 лет начали появляться исследования, оценивающие клиническую эффективность и безопасность применения Алфлутопа в лечении дорсопатий. Первые публикации, посвященные этой теме, датированы 2004 годом. На момент написания данного систематического обзора и метаанализа (август 2023 г.) в международном проспективном реестре систематических обзоров PROSPERO не было зарегистрировано

ни одного протокола по оценке эффективности препарата Алфлутоп в лечении дорсопатий.

Целью данного исследования была оценка клинической эффективности и безопасности применения Алфлутопа в составе комплексной терапии хронической дорсопатии пояснично-крестцовой локализации у взрослых пациентов, в сравнении со стандартным лечением НПВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и отбор публикаций

Данный систематический обзор и метаанализ были проведены согласно требованиям отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA — Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [12].

Критерии включения в систематический обзор, сформулированные согласно стратегии PICOS (patient, population or problem [P]; intervention [I]; comparison [C]; outcomes [O] and study design [S]), представлены в табл. 1.

С учетом гетерогенности дизайна исследований, различий в презентации полученных данных, с целью повышения качества статистического анализа, критерии включения в метаанализ были изменены (табл. 2).

Таблица 1. Критерии включения в систематический обзор.

PICOS	Критерии включения в систематический обзор
Пациенты	Взрослые пациенты (возраст ≥ 18 лет) с наличием дорсопатии пояснично-крестцовой локализации в стадии обострения
Вмешательство	Применение Алфлутопа внутримышечно или паравертебрально изолированно или в комбинации с НПВП
Сравнение	Отсутствие контроля; плацебо-контроль или прием НПВП курсом или по требованию
Результаты	Снижение интенсивности болевого синдрома (по ВАШ или сходным шкалам), оценка качества жизни пациентов и иных параметров, связанных с наличием болевого синдрома, частота развития и характеристика нежелательных побочных явлений
Дизайн исследования	Проспективное РКИ или проспективное / ретроспективное неРКИ

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; неРКИ — нерандомизированное клиническое исследование.

Таблица 2. Критерии включения в метаанализ.

PICOS	Критерии включения в метаанализ
Пациенты	Взрослые пациенты (возраст ≥ 18 лет) с наличием дорсопатии пояснично-крестцовой локализации в стадии обострения
Вмешательство	Применение Алфлутопа внутримышечно изолированно или в комбинации с НПВП
Сравнение	Прием НПВП в фиксированных дозах
Результаты	Достижение полного купирования болей по данным ВАШ
Дизайн исследования	Только РКИ

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

Поиск литературы проводился в электронных базах PubMed и eLIBRARY.RU (2000–2023 гг.) с использованием терминов: «лечение дорсопатий», «хондропротекторы», «Алфлутоп» на русском языке и «dorsopathy», «chondroprotectors», «alflutop» на английском языке. Последний поиск производился 5 августа 2023 г. Рассматривались публикации в рецензируемых медицинских научных журналах на русском и английском языках, из которых были исключены тезисы конференций, протоколы заседаний, клинические случаи, литературные обзоры — по причине несоответствия цели поиска.

Оценка риска систематической ошибки отобранных исследований проводилась с использованием критериев руководства Кокрановского общества по составлению систематических обзоров (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) [13].

Ввиду того, что в отобранные исследования вошли как РКИ, так и неРКИ, то для оценки величины риска смещений были созданы 2 чек-листа. Соответственно для РКИ величина риска смещений оценивалась по 5 доменам (RoB 2 [Risk-Of-Bias 2]):

- 1) предвзятость, возникающая в результате процесса рандомизации;
- 2) предвзятость из-за отклонений от запланированных вмешательств;
- 3) предвзятость из-за отсутствия данных о результатах;
- 4) предвзятость в оценке результата;
- 5) предвзятость в отчетности.

Для неРКИ контрольный список состоял из 7 ключевых пунктов (ROBINS-I [Risk Of Bias In Non-randomized Studies I]):

- 1) предвзятость конфаундинга;
- 2) ошибка отбора участников исследования;
- 3) ошибка классификации воздействий;
- 4) предвзятость, связанная с отклонением от намеченного вмешательства;
- 5) ошибка пропуска данных;
- 6) предвзятость из-за ошибки измерения результатов;
- 7) предвзятость в представлении результатов.

В итоге каждой публикации была вынесена общая оценка риска предвзятости. Для создания графиков риска систематической ошибки использовался инструмент robvis, находящийся в открытом доступе в сети Интернет (<https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>) [14].

Поиск, отбор исследований, извлечение и оценка качества данных были выполнены независимо двумя авторами и проверены третьим и четвертым авторами в случае разногласий. Разногласия были разрешены консенсусом.

Метаанализ

На этапе планирования метаанализа предполагалось провести оценку величины эффекта добавления Алфлутопа к стандартной терапии НПВП по параметру интенсивности болевого синдрома (по ВАШ) в сравнении со стандартным курсом НПВП.

В качестве конечной точки было предложено рассмотреть достижение полного купирования болевого синдрома через 90 дней от начала терапии. Опубликованные в результатах исследований порядковые переменные, являющиеся значениями субъективной оценки интенсивности болевого синдрома по ВАШ, были трансформированы в дихотомические (бинарные) переменные для оценки разности эффектов в виде относительного риска (ОР) (relative risk, или risk ratio — RR) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Событие «полный регресс болей» наблюдалось в случае оценки интенсивности боли пациентом по ВАШ от 0 до 4 мм, согласно рекомендациям Hawker GA et al. [15].

Статистическая обработка данных выполнялась в онлайн-программе Cochrane RevMan, находящейся в открытом доступе в сети Интернет (<https://revman.cochrane.org>).

Результаты метаанализа представлялись в виде лесовидного графика (forest plot). Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) и индекса гетерогенности I^2 . Метаанализ проводился с использованием модели фиксированного эффекта (Fixed) с учетом отсутствия статистически значимой гетерогенности ($p \geq 0,10$ в тесте χ^2 и $I^2 \leq 40$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты поиска и отбора публикаций. 11 исследований были отобраны для систематического обзора (рис. 1).

Характеристика отобранных публикаций. Общее количество пациентов, принимавших участие в рассматриваемых исследованиях, составило 419 человек. Продолжительность наблюдения за пациентами составила от 1 [17] до 60 [21] месяцев; что дает возможность судить о краткосрочных и долгосрочных эффектах Алфлутопа при его применении у больных с дорсопатиями. Длительность исследования варьировалась и составляла: два [19], три [22–26], четыре [16] и до 24 месяцев [20].

Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор, представлена в табл. 3.

Как следует из анализа данных, представленных в табл. 3, наибольшее количество исследований было посвящено изучению терапевтической эффективности Алфлутопа при дорсопатиях пояснично-крестцовой локализации; хотя в работах использовались

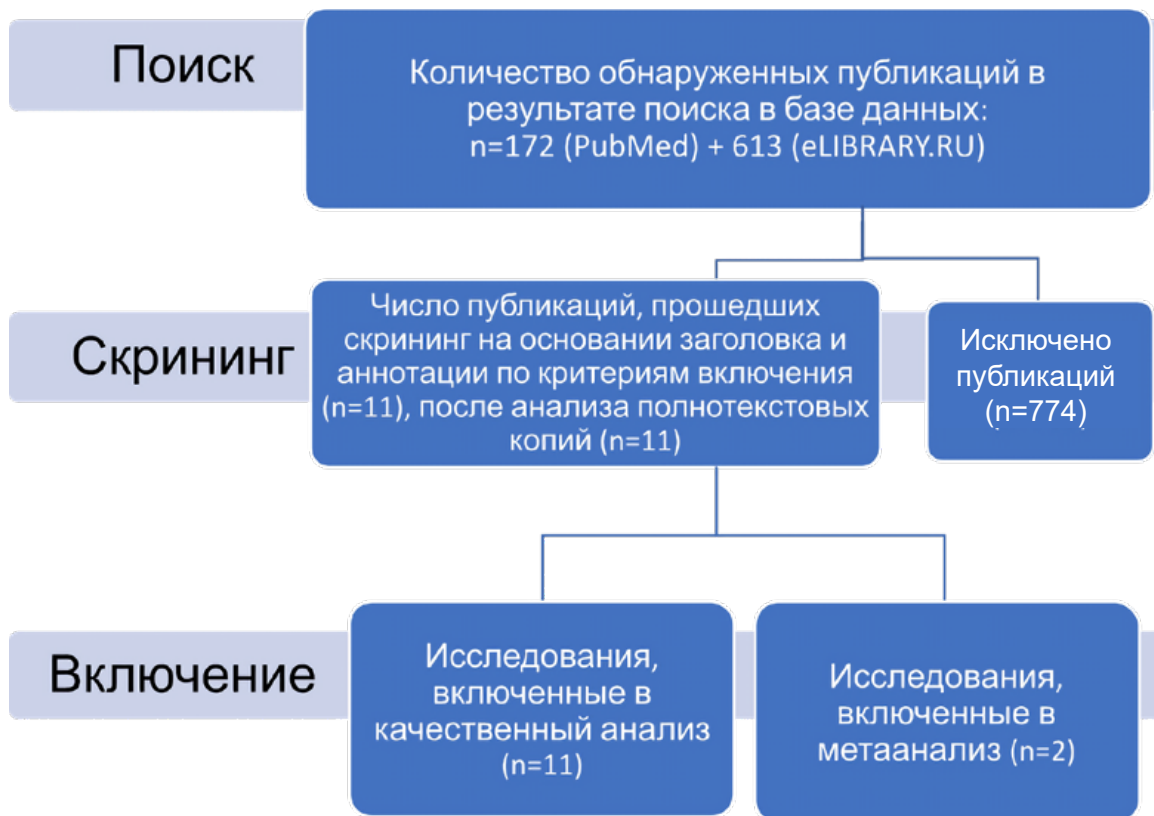


Рис. 1. Блок-схема отбора литературы в соответствии с принципами PRISMA.

разные термины: «хроническая вертеброгенная люмбоишалгия» [16, 20, 25], «хроническая боль в нижней части спины» [19, 22, 23, 24], «хроническая люмбагия» [18], «дорсопатия пояснично-крестцовой локализации» [26]. В нескольких исследованиях изу-

чались больные с болевым синдромом, выходящим за пределы пояснично-крестцового отдела: «вертеброгенные мышечно-тонические болевые проявления в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника в стадии обострения, обусловленные

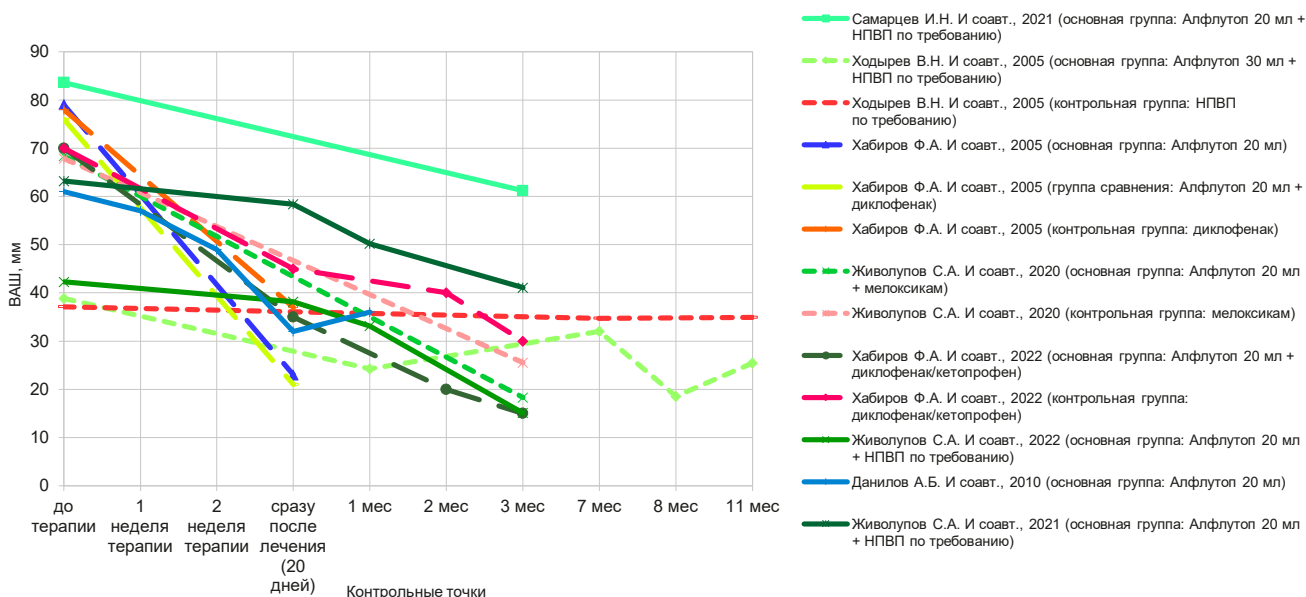


Рис. 2. Динамика изменения интенсивности болевого синдрома (ВАШ, мм, 0–100).

Синим цветом выделены группы пациентов, получавших только Алфлутоп (курсовая доза); зеленым — Алфлутоп и НПВП курсом или по требованию; красным — только НПВП курсом или по требованию. При фиксированных курсовых дозах НПВП указано наименование применяемого препарата.

Таблица 3. Характеристика исследований, включенных в систематический обзор и метаанализ (*обозначены исследования, включенные в метаанализ).

Источник	Тип исследования	Наименование верифицированной патологии	Длительность обострения на момент включения пациента в исследование	Длительность наблюдения, дни	Контролируемые параметры				Побочные явления
					ВАШ +/-	SBI +/-	DN4 +/-	Опросник Роланда-Морриса	
Левин О. С. и соавт., 2004 [16]	РКИ	хроническая люмбагоишалгия	≥ 1 мес	4 мес	—	—	—	—	При введении Алфлутопа и плацебо частота побочных эффектов не различалась (16 %, 17 %, соответственно): болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение, общее недомогание
Хабиров Ф. А. и соавт., 2004 [17]	РКИ	вертеброгенные мышечно-тонические болевые проявления в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника в стадии обострения, обусловленные остеохондрозом	≥ 1 мес	1 мес	+	—	—	—	За период лечения не было зарегистрировано значимых побочных действий препарата
Ходырев Н. В., Голикова Л. Г., 2005 [18]	неРКИ	хроническая люмбаглия	Нет сведений	12 мес	+	—	—	—	Не зарегистрировано ни одного случая аллергической реакции. Хорошо сочетался с препаратами, применяемыми в связи с сопутствующими заболеваниями
Данилов А. Б. и соавт., 2010 [19]	неРКИ	хронический болевой синдром в нижней части спины	≥ 3 мес	2 мес	+	—	+	+	Переносимость препарата у пациентов была удовлетворительной, побочных явлений в ходе проведенного исследования выявлено не было
Левин О. С., 2015 [20]	неРКИ	хроническая люмбагоишалгия	Нет сведений	24 мес	—	—	—	—	Нет указаний
Радоуцкая Е. Ю. и соавт., 2019 [21]	неРКИ	цервикалгия, люмбаглия, радикулит пояснично-крестцового уровня у пациентов с профессиональной вертеброгенной патологией в структуре вибрационной болезни и от физических перегрузок и функционального перенапряжения	Нет сведений	60 мес	+	—	—	—	В ходе применения Алфлутопа не было отмечено ни одного НЯ. Наблюдалась хорошая переносимость лекарственного средства
Живолупов С. А. и соавт., 2020 [22] *	РКИ	ХБНЧС	≥ 3 мес	3 мес	+	+	+	+	Не зарегистрировано НЯ. Единственное зарегистрированное НЯ было в группе 1 — зуд в месте инъекции, около 15 минут, разрешилось самостоятельно. Не было случаев досрочного выбывания из исследования
Самарцев И. Н. и соавт., 2021 [23]	неРКИ	ХБНЧС	≥ 3 мес	3 мес	+	+	+	+	За весь период наблюдения ни у одного из пациентов не развилось какого-либо НЯ, связанного с применением л/л Алфлутоп
Живолупов С. А. и соавт., 2021 [24]	неРКИ	ХБНЧС	≥ 3 мес	3 мес	+	—	—	+	Нет указаний
Хабиров Ф. А. и соавт., 2022 [25] *	РКИ	вертеброгенная люмбагоишалгия	≥ 3 мес	3 мес	+	+	—	+	Препарат характеризовался хорошей переносимостью и отсутствием НЯ на протяжении всего наблюдения
Живолупов С. А. и соавт., 2022 [26]	неРКИ	дорсопатия пояснично-крестцовой локализации у пациентов с постковидным синдромом	Нет сведений	3 мес	+	—	—	—	Применение препарата Алфлутоп ни в одном из рассматриваемых клинических случаев не вызывало НЯ
Итого: 11		чаще: БНЧС	преимущественно: 1–3 мес	1–60 мес	9	3	3	5	

ВАШ — визуально-аналоговая шкала; БНЧС — боль в нижней части спины; ХБНЧС — хроническая боль в нижней части спины; НЯ — нежелательное явление; мес — месяц; в/м — внутримышечно; п/в — паравerteбрально; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; DN4 — Douleur Neuroathique en 4 Questions, опросник нейрорепатической боли; SBI — Sciatica Bothersomeness Index, индекс активности боли в поясничном отделе.

остеохондрозом» [22, 24], «цервикалгия, люмбагия, радикулопатии пояснично-крестцового уровня» [21].

В рассматриваемых исследованиях, Алфлутоп применялся в нескольких вариантах: во-первых, в составе комплексной терапии [16–18, 20–26] или в виде монотерапии [17, 19] (отсутствие приема НПВП строго контролировалось исследователями), во-вторых, внутримышечно и паравертебрально [16, 21]. Состав комбинированной терапии не был универсальным

для разных исследований, но, тем не менее, носил типовой характер.

Разнообразие использованных представителей группы НПВП не имеет принципиального значения для сравнительного анализа исследований по нескольким причинам: во-первых, подавляющее большинство НПВП имеет сопоставимую противовоспалительную активность, но разные потенциальные побочные эффекты, во-вторых, Алфлутоп, как пред-

- (D1) Предвзятость, возникающая в процессе рандомизации
 - (D2) Предвзятость из-за отклонений во вмешательствах
 - (D3) Предвзятость из-за отсутствия данных о результатах
 - (D4) Предвзятость в оценке результата
 - (D5) Предвзятость в отчетности
- Итоговый риск предвзятости**

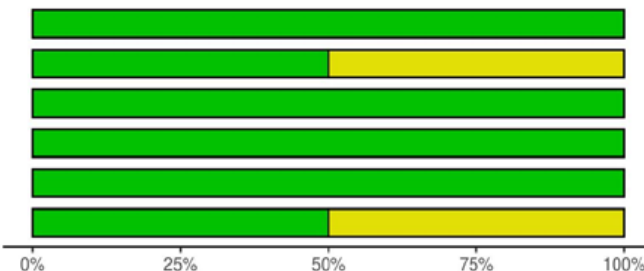


Рис. 3. Оценка риска систематической ошибки рандомизированных клинических исследований.

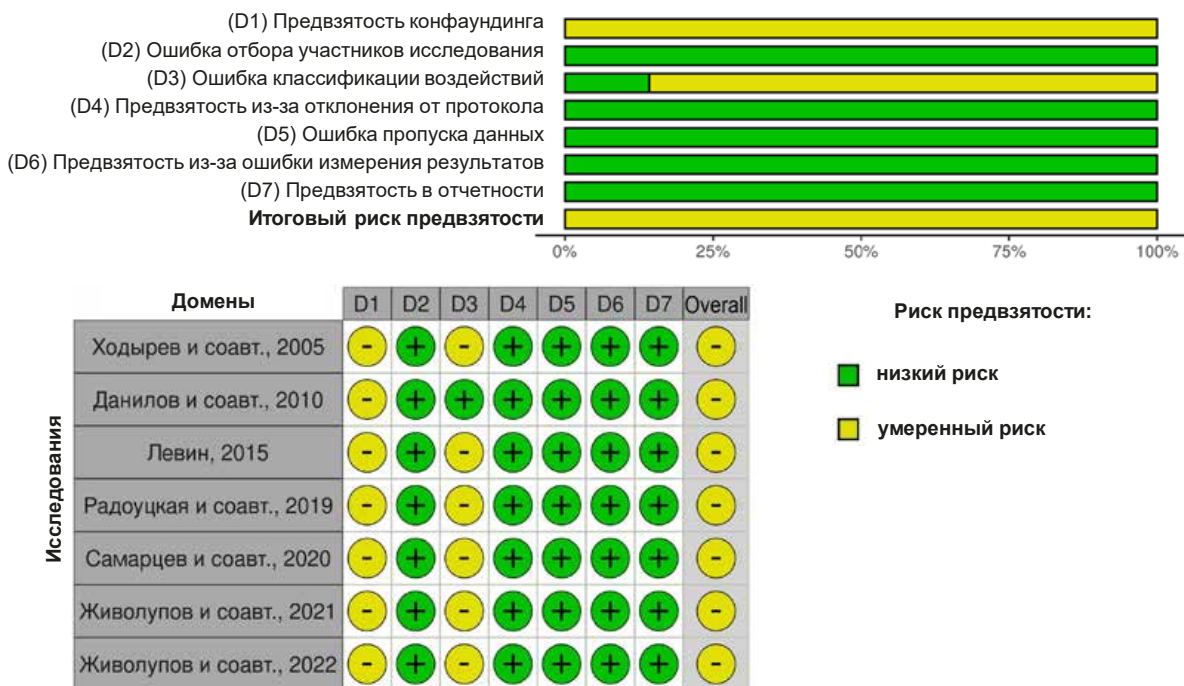


Рис. 4. Оценка риска систематической ошибки нерандомизированных клинических исследований.

ставитель АА действует вне зависимости от специфичности НПВП, поскольку не вступает во взаимодействие с ними. Идентичное курсовое применение НПВП в экспериментальной и контрольной группах [22, 25] поддерживает условия, в которых все факторы, способные оказать влияние на исход вмешательства, распределяются между группами приблизительно поровну; и также оправдано этикой терапевтической тактики в отношении пациентов с интенсивным болевым синдромом.

В подавляющем большинстве исследований применялось несколько критериев эффективности терапии (табл. 3). Наиболее распространенным и потому подходящим для сравнительного анализа вариантом оценки интенсивности болевого синдрома является ВАШ (табл. 3, рис. 2, рис. 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА И РИСКА СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ

В общей сложности согласно критериям руководства Кокрейновского сообщества были оценены 4 РКИ (рис. 3) и 7 неРКИ (рис. 4). Методологическое качество двух РКИ [22, 25] являлось высоким, остальных проанализированных исследований — удовлетворительным. Основной причиной снижения методологического качества для РКИ являлось отсутствие в публикации информации о способе заявленной рандомизации, отсутствие «ослепления» пациентов и медицинского персонала. Ключевыми областями, повышающими риск предвзятости для неРКИ, являются конфаундинг (confounding, влияние вмешивающихся факторов) и ошибка классификации воздействий.

В связи с высоким и удовлетворительным методологическим качеством рассматриваемых КИ, выявленные данные о терапевтической эффективности Алфлутопа являются обоснованными и сопоставимыми, несмотря на то, что они получены на базе разных клинических центров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛФЛУТОПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДОРСОПАТИИ

В работе Левина О.С. с соавт. [16] выявлено улучшение состояния больных на фоне применения Алфлутопа при разных способах введения; при этом эффект проявлялся сразу после завершения курса лечения, был достоверно выше, чем в группе плацебо и имел тенденцию к нарастанию в течение первых 3 месяцев. Корреляционный анализ факторов, влияющих на эффективность Алфлутопа, показал, что независимо от способа введения эффект препарата по шкале общей оценки результатов лечения вра-

чом негативно коррелировал с возрастом пациентов ($r = -0,4$, $p < 0,05$) и продолжительностью обострения ($r = -0,5$, $p < 0,05$).

В исследовании Хабирова Ф.А. с соавт. [17] при использовании Алфлутопа (в виде монотерапии) отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ в 10-балльной системе оценки. Данная работа на настоящий момент является единственной, где происходит сопоставление эффективности Алфлутопа в монотерапии с комбинацией инъекционного курса Алфлутопа и диклофенака и монотерапией диклофенаком внутримышечно при лечении острого болевого синдрома. При этом применение диклофенака (представителя эталонной для купирования обострения дорсопатии группы препаратов НПВП) не позволило достичь статистически значимого уменьшения болей, хотя была зафиксирована тенденция к снижению показателя ВАШ. Полученные результаты подчеркивают способность лекарственного средства Алфлутоп конкурировать со стандартной терапией НПВП в рассматриваемой клинической ситуации (болевого синдром в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, ассоциированный с остеохондрозом II–III рентгенологических стадий в фазе обострения, длительность которого составляет не менее 1 месяца). Вышеописанная связь между длительностью заболевания, текущего обострения и эффективностью Алфлутопа [16] может являться причиной высокой степени анальгезии в исследовании Хабирова Ф.А. с соавт. [17] (большинство других исследователей рассматривали пациентов с длительностью текущего обострения не менее 3-х месяцев). Результаты данной работы обнаруживают потребность дальнейших исследований, сравнивающих обезболивающий эффект Алфлутопа и НПВП, с более короткими промежутками между контрольными точками.

В работе Ходырева В.Н. и Голиковой Л.Г. [18] выявлен максимальный терапевтический эффект Алфлутопа — полное исчезновение боли после первого курса лечения; уровень теста Томайера через 3 месяца после второго курса лечения по сравнению с исходными данными снизился; объем статической и динамической нагрузки по индексу Вадделя увеличился (это косвенный показатель, потому что индекс Вадделя — стандартный международный опросник при БНЧС, потенциальный индикатор центральной сенсibilизации и наличия функциональных ограничений и ухудшения качества жизни; в случае эффективного лечения он падает [27]); а часть больных полностью отказались от приема НПВП после первого курса лечения.

В исследовании Данилова А.Б. с соавт. [19] выявлено уменьшение интенсивности болевого

синдрома по 10-балльной оценке ВАШ; достоверное уменьшение степени ограничения жизнедеятельности по шкале Роланда-Морриса и улучшение качества жизни пациентов по анкете SF36; достоверных уменьшений выраженности тревоги и депрессии, количества баллов опросника DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) на фоне лечения выявлено не было; в целом, по оценке врача, эффективность лечения и, по оценке самим пациентом, — очень близкие показатели, что свидетельствует о беспристрастности исследователей, несмотря на отсутствие «ослепления» участников исследования и медицинского персонала.

В работе Радоуцкой Е. Ю. с соавт. [21] выявлено большее снижение средней выраженности болевых ощущений (по 10-балльной ВАШ) при паравертебральном введении Алфлутопа, чем при внутримышечном (в пределах 1 балла). Также количество обострений дорсопатии в течение пяти лет наблюдения при паравертебральном введении Алфлутопа сократилось практически в 2 раза, чем при внутримышечном.

В более поздней публикации работы Левина О. С. [20] сообщается, что количество обострений болей в спине в течение двух лет наблюдения при регулярном (не менее 2 раз в год) внутримышечном введении Алфлутопа сократилось практически в 2 раза (с 2 до 1 обострения) в сравнении с отсутствием применения любых SYSADOA.

В другом отечественном многоцентровом наблюдательном исследовании ЦЕЙТНОТ [23] выявлено уменьшение интенсивности боли по шкале ВАШ (в 1,4 раза), что привело к улучшению качества жизни пациентов по данным опросника Роланда-Морриса, уменьшению выраженности нейропатического компонента боли по тесту DN4, а также субъективному улучшению состояния, связанному с активностью боли в поясничном отделе (в 2 раза).

В российско-белорусском исследовании [24] сопоставимые данным предыдущих работ значимые позитивные изменения в параметрах шкалы ВАШ (в 1,5 раза); Лидской шкалы оценки нейропатической боли LANSS (в 1,5 раза) и Роланда-Морриса (в 2 раза) были зарегистрированы через 30 суток от начала терапии лекарственным средством Алфлутоп и сохраняли положительную динамику через 3 месяца наблюдения. Параллельно увеличился сегментарный болевой порог, что свидетельствует о возможности данного лекарственного препарата модулировать центральную сенситизацию и дает дополнительный аргумент в пользу мультимодального действия данного препарата.

В работе Хабилова Ф. А. с соавт. [25] на 20-й и 60-й дни после начала применения лекарственно-

го средства Алфлутоп интенсивность боли уменьшилась в 2 и 3 раза соответственно; по данным опросника Роланда-Морриса уже через 20 дней констатировано улучшение (в 2 раза); по шкале SBI значимых межгрупповых различий не выявлено, что не вполне согласуется с отчетливой позитивной динамикой по ВАШ в группе Алфлутопа, тем более, что в обеих группах через 90 дней после начала терапии качество жизни значительно улучшилось по индексу EQ-5D.

В наблюдательном исследовании АЛЬКОР [26], несмотря на то, что дорсопатии отягощались постковидным синдромом, применение Алфлутопа значительно снизило выраженность боли к визиту 3 ($p < 0,05$), а после окончания наблюдения боль снизилась до уровня «незначительная» (в 2,8 раза). По опроснику LANSS к визиту 3 было выявлено значимое снижение среднего результата опросника ($p < 0,05$), а через 3 месяца — в 1,5 раза. Значимое повышение локального порога боли по результатам цифровой прессионной альгометрии зарегистрировано на визите 3 ($p < 0,05$), максимальное — по завершении исследования; супрасегментарный болевой порог значительно изменился относительно исходного уровня только на 4 визите ($p < 0,05$), как и результаты опросника оценки выраженности функциональных ограничений у пациентов с постковидным синдромом PCFS, Post-COVID-19 Functional Status (в 1,5 раза). Как следствие, ибупрофен был востребован в течение второго месяца наблюдения в 2 раза меньше. Вышеперечисленные показатели динамики состояния больных под влиянием терапии Алфлутопом согласуются с результатами исследований, вошедших в систематический обзор, и косвенно подтверждают противовоспалительный механизм действия данного препарата.

Следует акцентировать внимание на результатах динамики изменений не только субъективных шкал оценки болевого синдрома, но и на абсолютных изменениях величин содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Самарцев И. Н. и соавт. [23] выдвинули предположение, что у большей части пациентов с хронической БНЧС (ХБНЧС) высокая частота рецидивов и нейропатический характер боли могут быть связаны с персистирующим нейровоспалением, реализуемым через синтез фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). В исследовании [23] применение Алфлутопа позволило значительно ингибировать экспрессию ФНО- α , что достоверно коррелировало со снижением нейропатического компонента болевого синдрома по данным опросника DN4. Корреляционный анализ в группе пациентов с повышенным содержанием ФНО- α в периферической крови выявил значимую взаимосвязь между

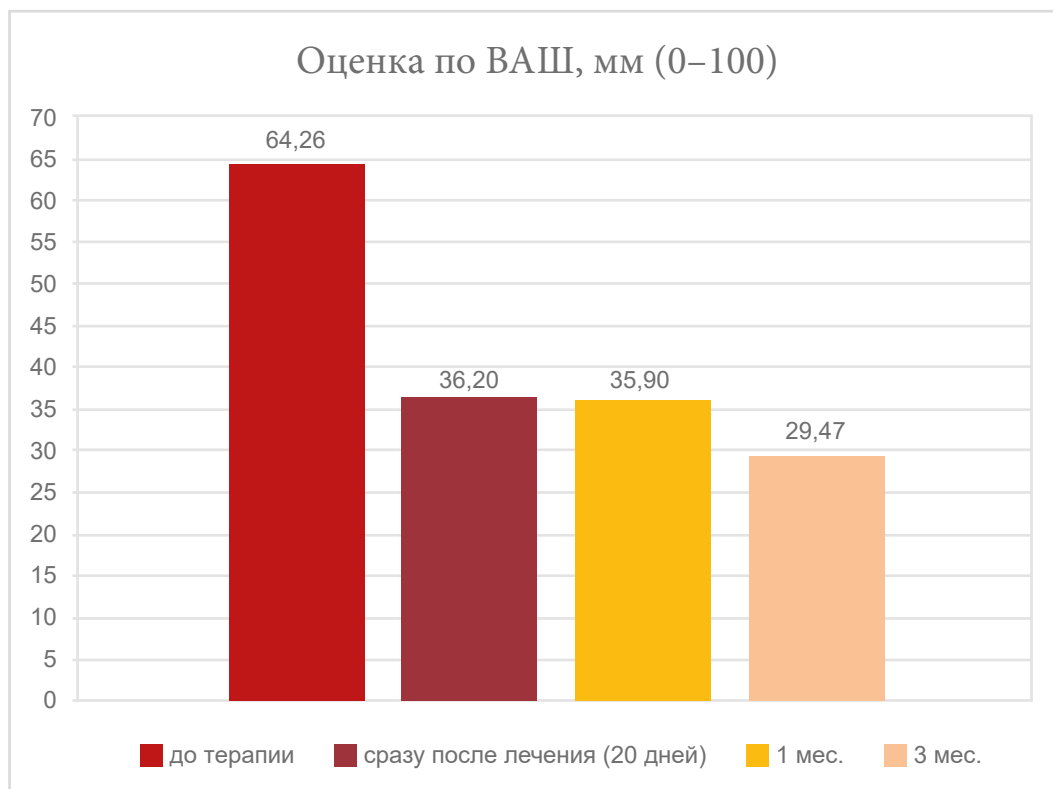


Рис. 5. Динамика снижения показателя визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в ходе терапии препаратом Алфлутоп в режиме монотерапии или в составе комбинированной терапии с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) по результатам анализа нескольких исследований, включенных в систематический обзор.

уровнем ФНО- α в плазме крови и количеством обострений ($R = 0,893$), а также между уровнем ФНО- α и количеством баллов по DN4 ($R = 0,814$) [23].

В другом исследовании Живолупов С.А. и соавт. [22] изучали динамику уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , транскрипционного фактора NF- κ B и высокочувствительного С-реактивного белка у 40 пациентов на фоне лечения Алфлутопом. В результате исследования зафиксировано некоторое снижение ФНО- α и транскрипционного фактора NF- κ B, концентрации С-реактивного белка, не достигшее статистической значимости (данные о проверке значимости не приведены в статье). В целом, полученные данные не противоречат предположению, высказанному авторами [23], что не у всех пациентов ХБНЧС связана с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО- α).

Таким образом, при анализе работ была выявлена четкая тенденция к снижению интенсивности боли по ВАШ при включении Алфлутопа в комплексную терапию обострения (рис. 5). Применение лекарственного средства Алфлутоп было ассоциировано и со снижением нейропатического компонента болевого синдрома по данным опросника DN4, что достоверно коррелировало с ингибированием экспрессии ФНО- α [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛФЛУТОПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДОРСОПАТИИ

9 из 11 рассматриваемых в систематическом обзоре работ [16–19, 21–23, 25, 26] оценивали безопасность применения препарата (табл. 3). НЯ были зафиксированы только в 2-х работах [16, 22]. При этом частота развития побочных эффектов при введении Алфлутопа не отличалась от плацебо (16% и 17% соответственно) [16]. В целом, побочные эффекты оценивались как несерьезные и представляли собой болезненность в месте инъекции, головную боль, головокружение, общее недомогание. Паравертбральное введение чаще вызывало болезненность в месте инъекции в сравнении с внутримышечным как в группе применения препарата, так и в группе, получавшей плацебо: у 4 и 2 человек в группе Алфлутопа, у 2 и 1 лиц, составляющих плацебо-контроль, соответственно [16].

В другом исследовании [22] НЯ было зафиксировано однократно: зуд в месте инъекции длительностью около 15 минут с самостоятельным разрешением.

При рассмотрении 9 работ, где отслеживалась безопасность применения препарата [16–19, 21–23, 25, 26], не было зафиксировано ни одного серьезно-

го НЯ и ни одного досрочного прекращения участия в исследовании по причине развития НЯ. Кроме того, Хабиров Ф. А. и соавт. [17] отметили хорошую сочетаемость Алфлутопа с препаратами, применяемыми пациентами в связи с сопутствующими заболеваниями.

МЕТААНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДОБАВЛЕНИЯ АЛФЛУТОПА К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ НПВП НА ДОСТИЖЕНИЕ ПОЛНОГО РЕГРЕССА БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Из первичных результатов поиска для метаанализа были отобраны 2 РКИ [22, 25], имеющих низкий риск систематической ошибки. Общее количество пациентов, включенных в анализ, составило 130, из которых 65 человек получали Алфлутоп в составе комплексной терапии с НПВП, 65 пациентов получали только НПВП курсом.

Следует отметить высокую степень сходства дизайнов данных работ (табл. 3): единая курсовая доза Алфлутопа (20 мл), длительность лечения — 20 дней, применение НПВП в идентичной курсовой дозе в экспериментальной и контрольной группах, единые контрольные точки и во многом сходные контролируемые параметры, в частности, оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ.

Гетерогенность публикаций, рассчитанная с использованием модели фиксированного эффекта, была низкая ($I^2 = 0$, $p = 0,87$ в тесте χ^2). Общий результат показал большую вероятность полного купирования болевого синдрома в 90-дневный срок от начала терапии при добавлении Алфлутопа в курсовой дозе 20 мл к традиционной терапии НПВП в фиксированных дозах в сравнении со стандартным режимом курсового приема НПВП (ОР 4,89; 95 % ДИ 1,13–21,24; $p = 0,03$), при этом величина эффекта расценивается как высокая [28] (рис. 6)

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время накоплен большой опыт клинического применения SYSADOA в комплекс-

ной терапии дегенеративно-дистрофических изменений крупных суставов и позвоночника [29]; особенно это касается инъекционных лекарственных форм, к которым относится один из наиболее изученных препаратов данной группы — Алфлутоп [10, 11]. Для системной интеграции большого количества данных КИ Алфлутопа целесообразно использовать современные информационные регуляторы, к которым относится систематический обзор и метаанализ.

Существенным преимуществом систематического обзора является его способность суммировать результаты исследований эффективности Алфлутопа при дорсопатиях по качественному (дизайн, конечные точки и т. д.) и количественному признакам. Систематический обзор позволяет оценить достоверность каждого КИ, например, на предмет несопоставимых статистических данных (узкое или широкое распределение средних значений ВАШ боли или других признаков дорсопатии), что приводит к сужению ДИ. При этом количественный анализ суммарных результатов обеспечивает большую статистическую достоверность, чем в каждом отдельном случае, за счет увеличения размера выборки. Это носит принципиальный характер, поскольку недоброкачественные КИ представляют собой опасную угрозу для клинической практики и формирования современной доктрины рациональной терапии коморбидных больных. При этом, некоторые из таких КИ «отмываются» до уровня доброкачественности за счет рекламной прокламации или индекса цитируемости и в последующем включаются в обзоры, в том числе в систематические, которые для многих врачей являются маркером доказательной базы. Такие исследования напоминают «зомби», потому что выглядят как доброкачественные, но тщательный их анализ выявляет, что на самом деле это «пустышки», маскирующиеся под достоверную информацию. Например, во время коронавирусной пандемии было проведено большое количество РКИ; при этом в обновленном

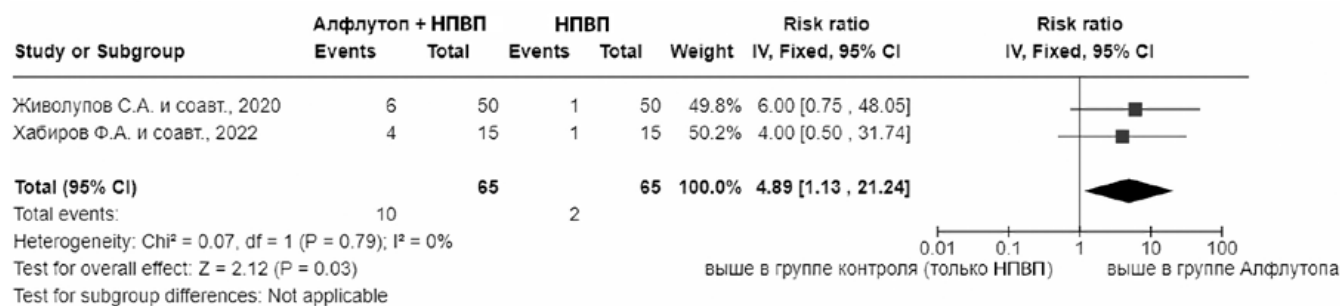


Рис. 6. Метаанализ влияния добавления Алфлутопа к стандартной терапии НПВП на достижение полного регресса болевого синдрома в сравнении со стандартным режимом приема НПВП.

Кокрейновском обзоре 2022 г. утверждается, что более 40 % этих РКИ не заслуживают доверия; в связи с этим была представлена идея обязательно-го скрининга надежности [30].

Выполненный анализ публикаций, оценивающих эффективность и безопасность применения Алфлутопа в комплексной терапии обострения у пациентов с хронической дорсопатией пояснично-крестцовой локализации, позволяет сделать заключение об их хорошем и удовлетворительном методологическом качестве, но высокой гетерогенности дизайна исследований.

Важнейшим показателем информативности проведенного исследования служит возможность сопоставления и статистического анализа полученных результатов с уже имеющимися данными. С целью повышения качества сведений, получаемых в ходе исследований по данной теме, нами были сформулированы рекомендации для их дизайна и представления результатов в публикации. Для увеличения статистической мощности метаанализа, необходимо адекватное представление бинарных и непрерывных данных с указанием среднего значения или медианы, интерквартильного размаха, стандартного отклонения и/или 95 %-го ДИ для среднего значения; указание использованных статистических методов (коэффициенты и формулы), р-уровня значимости.

Исследование Левина О.С. и соавт. [16] показало неодинаковый ответ пациентов с болью в спине на лечение Алфлутопом в зависимости от присутствующего вертеброневрологического синдрома; так пациенты с радикулопатией и стенозом позвоночного канала на поясничном уровне оказались более резистентными к действию препарата. Таким образом, важным элементом анализа исследуемой выборки является оценка вертеброневрологического варианта дорсопатии. Из проанализированных исследований данная дифференциация проведена только в двух работах [16, 19].

Согласно исследованию [16], Алфлутоп оказался наиболее эффективным у пациентов молодого и среднего возраста с относительно короткой продолжительностью заболевания и текущего обострения. Данное утверждение подчеркивает необходимость фиксации длительности текущего обострения на этапе включения пациентов в исследование.

Применение унифицированных, валидированных шкал для оценки эффективности применяемого воздействия повышает достоверность и качество полученных данных. Выбор в роли инструмента оценки эффективности лечения в работе Левина О.С. и соавт. [16] уникальной шкалы самооценки состояния при боли в спине, использующей принцип ВАШ, вместо непосредственно ВАШ применение данной шка-

лы не повысило информативность исследования, но ограничивает сопоставление полученных сведений с результатами других исследований.

Хроническое персистирующее или рецидивирующее течение болевого синдрома может быть связано с формированием центральной сенситизации. В проанализированных исследованиях только одно [25] содержало сведения об отсутствии ее клинических признаков («симметричной, блуждающей, широко распространенной боли, аллодинии или гипералгезии, выходящих за предполагаемые границы боли»), однако данное утверждение не подкреплено результатами валидированных шкал. Как упоминалось выше, ряд пациентов с ХБНЧС демонстрируют повышенные уровни провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α [23], что соответствует представлениям о развитии центральной сенситизации на фоне хронического нейровоспаления [31]. В настоящее время доступен опросник центральной сенситизации, в том числе адаптированный на русский язык [32], который рекомендовано включить в список отслеживаемых параметров, наряду со шкалами оценки нейропатической боли (LANSS, DN4).

На течение ХБНЧС, помимо структурных изменений непосредственно в тканях позвоночника, огромное влияние оказывает спектр психологических и социальных факторов, на которые уже неоднократно было обращено внимание исследователей с целью уточнения конкретных патофизиологических механизмов развития боли и определения индивидуального клинического рисунка (фенотипа) боли [33]. Психосоциальные факторы имеют наибольшую доказательную базу в отношении влияния на пролонгирование боли в спине [34]. В одном из исследований [19] в качестве контролируемых параметров использованы оценки уровня депрессии (опросник Бека) и уровня реактивной и личностной тревожности (тест Спилбергера в модификации Ханина).

В настоящий момент стандартной курсовой дозой для препарата Алфлутоп является 20 мл, вводимых внутримышечно по схеме: 1 мл, ежедневно, №20 или 2 мл, через день, №10.

Контрольными точками, когда целесообразно проводить обследование пациентов, являются: скрининг (до начала терапии), сразу после завершения терапии, через 1 месяц, через 2 месяца, через 3 месяца, через 6 месяцев после начала и/или завершения лечения. В случае сопоставления скорости обезболивания Алфлутопа в сравнении, например, с НПВП, следует рассмотреть вариант ежедневного контроля за состоянием пациентов.

Следует отметить, что в вопросе купирования острой боли применение плацебо-контроля является негуманным. Не назначение препаратов из группы

НПВП пациентам с острой, подострой и хронической скелетно-мышечной БНЧС, согласно действующим клиническим рекомендациям [35], возможно лишь в случае наличия кардиологических, гастроэнтерологических или иных противопоказаний к их применению. В настоящий момент использование НПВП в вышеперечисленных ситуациях имеет 1 уровень достоверности доказательств и А уровень убедительности рекомендаций для облегчения боли и повышения функциональной активности пациентов. Во избежание появления систематических ошибок, применение НПВП в экспериментальной группе и в группе контроля требует указания доз и длительности приема препарата. Сбор и публикация сведений о потребности в приеме НПВП при наличии или отсутствии в схеме терапии Алфлутопа позволит сделать вывод о влиянии хондропротектора на длительность обострения и потребность в анальгетиках. Также следует отражать наличие или отсутствие в схеме лечения иных АА, немедикаментозных методов воздействия (например, физиотерапии, мануальной терапии, локальной инъекционной терапии и др.). Комбинированная терапия может ускорить наступление ремиссии, но одновременно затруднить извлечение меры анальгезии одного конкретного метода воздействия. Сбор сведений о предшествующей включению в исследование терапии НПВП и АА и подтверждение идентичности групп по данным параметрам предотвратит смещение результатов проводимой работы.

Выводы

Все включенные в систематический обзор исследования имеют низкий или умеренный риск систематической ошибки, и, в целом, описывают статистически значимые показатели эффективности использования Алфлутопа в режиме монотерапии или комбинированной терапии в сравнении с плацебо или приемом НПВП (курсом или по требованию).

Метаанализ показал большую вероятность полного купирования болевого синдрома в 90-дневный срок от начала терапии при добавлении Алфлутопа в курсовой дозе 20 мл к традиционной терапии НПВП в фиксированных дозах в сравнении со стандартным режимом приема НПВП курсом с высокой величиной эффекта (ОР 4,89; 95 % ДИ 1,13–21,24; $p = 0,03$).

Ни в одной из 9 работ, где отслеживалась безопасность применения препарата [16–19, 21–23, 25, 26], не было зафиксировано ни одного серьезного НЯ и ни одного досрочного прекращения участия в исследовании по причине развития НЯ. Кроме того, Хабиров Ф. А. и соавт. [17] отметили хорошую сочетаемость Алфлутопа с медикаментами, применяемы-

ми пациентами в связи с сопутствующими заболеваниями.

Последние исследования, касающиеся эффективности и безопасности Алфлутопа при хронических дорсопатиях, проведены на территории Российской Федерации и Беларуси.

Литература

1. GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol* 2023; 5: e316–29.
2. Котова О. В., Акарачкова Е. С. Боль в спине: эпидемиология, этиология, лечение. *Silsilium Medicum*. 2017; 19 (2.3. Неврология и Ревматология): 43–47.
3. Petersen T., Laslett M., Juhl C. Clinical classification in low back pain: best evidence diagnostic rules based on systematic reviews *BMC Musculoskeletal Disorders* (2017) 18:188 DOI 10.1186/s12891-017-1549-6.
4. Krenn C., Horvath K., Jeitler K., Zipp C., Siebenhofer-Kroitzsch A., Semlitsch T. (2020) Management of non-specific low back pain in primary care — A systematic overview of recommendations from international evidence-based guidelines. *Primary Health Care Research & Development* 21 (e64): 1–8. doi: 10.1017/S1463423620000626.
5. Живолупов С. А., Литвиненко И. В., Самарцев И. Н. и др. Лекарственная терапия хронических скелетно-мышечных болевых синдромов: концепция адьювантных анальгетиков и перспектива ее реализации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (1):105–111.
6. da C Menezes Costa L., Maher C. G., Hancock M. J., McAuley J. H., Herbert R. D. & Costa L. O. P. (2012). The prognosis of acute and persistent low-back pain: A meta-analysis. *CMAJ*, 184 (11), E613 — E624. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111271>.
7. Parisien M., Lima L. V., Dagostino C., El-Hachem N., Drury G. L., Grant A. V., Huising J., Verma V., Meloto C. B., Silva J. R., Dutra G. G. S., Markova T., Dang H., Tessier P. A., Slade G. D., Nackley A. G., Ghasemlou N., Mogil J. S., Allegri M., Diatchenko L. Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. *Sci Transl Med*. 2022 May 11; 14 (644):eabj9954. doi: 10.1126/scitranslmed. abj9954. Epub 2022 May 11. PMID: 35544595.
8. Zhu Z., Chiarotto A., Enthoven W. T. M., Bierma-Zeinstra S. M. A., Koes B. W. (2023). Does pain medication influence outcomes in elderly people seeking care for back pain? BACE cohort study. *European Journal of Pain*, 27, 611–623. <https://doi.org/10.1002/ejp.2084>.
9. Zhu X., Sang L., Wu D., Rong J., Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jul 6; 13 (1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5. PMID: 29980200; PMCID: PMC6035477.
10. Ковальчук В. В. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине. *РМЖ*. 2014; 10:777.
11. Каратеев А. Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. *Современная ревматология*. 2020; 14 (4):111–124. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
12. Panic N., Leoncini E., Belvis G. D., et al. Evaluation of the endorsement of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses [J]. *Plos One*. 2013; 8 (12): e83138.
13. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/current>
14. McGuinness L. A., Higgins J. P. T. Risk-of-bias Visualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*. 2020; 1–7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
15. Hawker G. A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 Suppl 11: S 240–252.
16. Левин О. С., Олюнин Д. Ю., Голубева Л. В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология* № 4, 2004. С. 80–84.
17. Хабиров Ф. А., Девликамова Ф. И., Кадырова Л. Р., Мавлюева Г. М. Изучение клинической эффективности препарата Алфлутоп при коротком курсовом лечении больных остеохондрозом *Вертеброневрология (доказательная медицина сборник статей)*. Том 11. № 1–2. 2004. С. 48–51.

Клиническая эффективность и профиль безопасности Алфлутопа в комплексной терапии хронических дорсопатий пояснично-крестцовой локализации: систематический обзор и метаанализ

18. Ходырев В. Н., Голикова Л. Г. Клиническая эффективность Алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-месячное исследование). Научно-практическая ревматология № 2, 2005. С. 33–36.
19. Данилов А. Б., Жаркова Т. Р., Ахметджанова Л. Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине. Неврология/ревматология, 2010, № 2, (приложение consilium medicum). С. 26–29.
20. Левин О. С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 75–78.
21. Радоуцкая Е. Ю., Новикова И. И., Ерофеев Ю. В. Опыт применения Алфлутопа в лечении профессиональной вертеброгенной патологии. Профилактическая медицина. 2019;22 (6): Вып. 1:112–117. <https://doi.org/10.17116/profmed201922061112>.
22. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Данилов А. Б., Курганова Ю. М., Бельская Г. Н., Сергиенко Л. А., Верткин А. Л., Заболотских Н. В., Доронина О. Б., Доронина К. С., Визилов Т. Л., Курушина О. В., Барулин А. Е., Баранцевич Е. Р. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. Manage Pain. 2020. № 1. –С. 24–31.
23. Самарцев И. Н., Живолупов С. А., Баранцевич Е. Р., Данилов А. Б. Оценка терапевтической эффективности Алфлутопа в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021;121 (2):24–30. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112102124>.
24. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Пономарев В. В. Количественная оценка и анализ центральных механизмов анальгетического эффекта Алфлутопа у пациентов с хронической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021;121 (10):1–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211011>.
25. Хабиров Ф. А., Рогожин А. А., Исмагилова А. А., Сабирова Л. Ф. Открытое проспективное исследование эффективности и безопасности терапии биоактивным концентратом мелких морских рыб у больных вертеброгенной люмбоишиалгией. Современная ревматология. 2022;16 (3):60–66. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-60-66.
26. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Пономарев В. В. Оценка эффективности Алфлутопа в таргетной терапии дорсопатий пояснично-крестцовой локализации у больных с постковидным синдромом (наблюдательное исследование АЛЬКОР). Терапия. 2022; 8 (8): XX–XX. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.8.XX-XX>.
27. Yoo J. U., McIver T. C., Hiratzka J., Carlson H., Carlson N., Radoslovich S. S., Gernhart T., Boshears E., Kane M. S. The presence of Waddell signs depends on age and gender, not diagnosis. Bone Joint J. 2018 Feb;100-B (2):219–225. doi: 10.1302/0301-620X.100B2. BJJ-2017–0684. R2. PMID: 29437065.
28. Sullivan G. M., Feinn R. Using effect size — or why the P value is not enough. J Grad Med Educ. 2012;4:279–282. <https://doi.org/10.4300/JGME-D-12–00156.1>
29. Шавловская О. А. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике. Терапевтический архив. 2017;89 (5):98–104. Chondroprotectors: A range of application in general somatic practice. Terapevticheskiy Arkhiv. 2017;89 (5):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789598–104>.
30. Boughton S. L., Wilkinson J., Bero L. When beauty is but skin deep: dealing with problematic studies in systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jun 3;6 (6): ED000152. doi: 10.1002/14651858. ED000152. PMID: 34081324; PMCID: PMC10285350.
31. Ji R. R., Nackley A., Huh Y., Terrando N., Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. Anesthesiology. 2018;129 (2):343–366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
32. Есин О. Р., Горобец Е. А., Хайруллин И. Х., Есин Р. Г., Гамирова Р. Г., Шамсутдинова Р. Ф., Федоренко А. И., Фасхутдинова А. Т., Хакимова А. Р. Опросник центральной сенситизации — русскоязычная версия. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020;120 (6):51–56.
33. Данилов А. Б., Данилов А. Б. Алгоритм мультидоменного скрининга для пациентов с хронической неспецифической болью в спине. — Новосибирск: Новосибирский издательский дом, 2020. — 52 с.
34. Bakker E. W., Verhagen A. P., van Trijffel E., Lucas C., Koes B. W. Spinal mechanical load as a risk factor for low back pain: a systematic review of prospective cohort studies. Spine. 2009;34 (8):281–93. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318195b257>
35. Боль в спине. Клинические рекомендации. М.: Профмедпресс, 2021. 679 Боль в спине. Клинические рекомендации / Исайкин А. И., Акарачкова Е. С., Исайкина О. Ю., Кондрашов А. А., Кирьянов М. А. — СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс, 2021. — 80 с.

Применение диацереина и гликозаминогликан-пептидного комплекса в патогенетической терапии хронической боли в нижней части спины: результаты многоцентрового наблюдательного исследования

Ан. Б. Данилов¹, Ал. Б. Данилов², Ю. В. Каракулова³, Л. И. Рейхерт⁴, Т. А. Щербоносова⁵.

¹ д-р мед наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва;

² д-р мед наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва;

³ д-р мед наук, профессор, ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера», г. Пермь;

⁴ д-р мед наук, профессор, ФГБОУ ВО «Тюменская ГМА», г. Тюмень;

⁵ канд. мед наук, заведующая стационаром Центра иммунной таргетной терапии, зам. главного врача по клинико-экспертной работе клиники «Клиника Семейная», г. Москва.

Распространенность хронической боли в спине у взрослого населения России составляет 48,2 % — 56,7 % без существенных различий между мужчинами и женщинами, а ежегодная заболеваемость — 5 % [1, 2]. Число пациентов, страдающих хронической поясничной дорсопатией, увеличивается с возрастом, достигая уровня 50 % и более среди лиц старше 60 лет [3]. В настоящее время большинством авторов устанавливается тесная связь между хронической болью и потенциально модифицируемыми психосоциальными факторами (тревожностью, депрессией, катастрофизацией (страхом, связанным с болью, ожиданием, что боль в спине — проявление «опасного» заболевания, ведущее к инвалидизации)) [4–6]. Кроме того, в настоящее время в литературе активно обсуждается тесная взаимосвязь хронического низкоинтенсивного воспаления в костно-хрящевых структурах и боли с коморбидными заболеваниями, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы [1, 3, 7].

Основными направлениями лечения боли в нижней части спины (БНЧС) является симптоматическое воздействие на боль и мышечный спазм, однако не менее важными выступают патогенетические методы замедления прогрессирования структурных изменений межпозвонковых дисков и суставов позвоночника [7]. Принципиальное место среди групп лекарственных препаратов, воздействующих на патогенез БНЧС, занимают, так называемые, медленно действующие лекарственные препараты (МДЛП), изменяющие течение остеоартрита (ОА) [Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis, SYSADOA], которые наряду с противовоспалительным и анальгетическим эффектом, обладают способностью стимулировать биосинтез мукополисахаридов и репарацию суставного хряща [8–10].

Для терапии ОА и хронической неспецифической боли в спине в настоящее время используется препарат Румалон® — гликозаминогликан-пептид-

ный комплекс (ГАГ-ПК), который зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство [11–13]. Механизм действия ГАГ-ПК имеет несколько точек приложения: препарат стимулирует синтез протеогликанов, коллагена II типа, гиалуроновой кислоты в хондроцитах, ингибирует действие интерлейкина-1 на хрящевую ткань, повышает уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, снижает активность коллагеназы и гиалуронидазы [11]. Комплексный состав Румалона включает гликозаминогликаны (хондроитин-4-сульфат (64,5 %), хондроитин-6-сульфат (16,5 %), хондроитин (9,5 %), дерматан-сульфат (3,4 %), гиалуроновая кислота (2,1 %) и кератан-сульфат (4,0 %)) и пептиды (ламинин, фибронектин, коллаген и регуляторные пептиды красного костного мозга) [13]. Международные и отечественные плацебо-контролируемые клинические исследования, а также рандомизированные и наблюдательные исследования, проведенные в последние годы, показали, что Румалон® при длительном курсовом применении способен оказывать симптом-модифицирующее действие и замедлять прогрессирование ОА [13–19]. Румалон® применяется в виде внутримышечных инъекций по 1 мл 3 раза в неделю, курс включает 25 инъекций или по 2 мл 3 раза в неделю, курс включает 15 инъекций; повторять курс лечения рекомендуется 2 раза в год.

Другим эффективным симптоматическим препаратом замедленного действия является диацереин. В многочисленных исследованиях последних лет выявлена способность диацереина снижать ноцицепцию в поврежденной ткани посредством ингибирования синтеза каскада провоспалительных медиаторов. Отсутствие эффекта в отношении простагландинов обеспечивает безопасность данного лекарственного препарата, что выгодно отличает его от НПВП и анальгетиков других групп [19–21]. В отличие от НПВП, эффект диацереина развивается в течение 2–4 недель, но и продолжается более 2-х месяцев после окончания лечения. К настоящему моменту проведены многочисленные исследования, демонстрирующие противовоспалительное, обезболивающее и структурно-модифицирующее действие диацереина. SYSADOA, в частности диацереин, вошли в ряд клинических рекомендаций Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА в качестве препаратов первой линии для длительного лечения ревматических заболеваний, приводящих к возникновению болевых расстройств [21]. Противовоспалительное действие диацереина и его активного метаболита реина базируется на целенаправленном ингибировании синтеза интерлейкина-1 β , подавлении экспрессии

рецепторов к интерлейкину-1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к данному цитокину [22]. Внутри клетки реин уменьшает выработку многих провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа, оксида азота и металлопротеиназ, вызывающих разрушение компонентов хрящевого матрикса и прогрессирование заболевания [23]. Кроме того, диацереин оказывает протективное влияние на процессы ремоделирования субхондральной кости, антикатаболическое и проанаболическое действие, что позволяет замедлить течение патологического процесса в костно-хрящевой ткани [24–26]. Эффективность и безопасность курсового применения препарата Диафлекс Ромфарм (диацереин) при лечении хронической неспецифической боли в спине у пациентов с относительными противопоказаниями к назначению НПВП была оценена в наблюдательном исследовании, показавшем положительный результат с точки зрения контроля боли и воспаления [20].

Безусловно, перспективным методом повышения эффективности терапии SYSADOA может быть комбинированное использование различных представителей этой лекарственной группы. В частности, интересным представляется сочетание инъекционного (ГАГ-ПК, Румалон®) и перорального (диацереин, Диафлекс Ромфарм) препаратов SYSADOA. Они различаются по фармакологическим свойствам и механизму действия, химической структуре и форме применения, поэтому при их сочетании можно ожидать суммации терапевтических эффектов. Оба лекарственных препарата хорошо переносятся, крайне редко вызывают серьезные нежелательные реакции и могут назначаться пациентам с серьезной коморбидной патологией [27]. Результаты рандомизированного мультицентрового клинического исследования ГЛАДИОЛУС была подтверждена высокая эффективность сочетанного применения препаратов Румалон® и Диафлекс Ромфарм при ОА коленных и тазобедренных суставов [28, 29]. Оценка эффективности и безопасности монотерапии препаратом Румалон® и сочетанного применения препаратов Румалон® и Диафлекс Ромфарм у пациентов с хронической неспецифической болью в спине была проведена в рамках наблюдательного мультицентрового исследования ДИНАМИКА II (Дифференцированное Назначение Медленно действующих симптоматических средств с учетом Индивидуальной Клиники остеоАртрит и хронической неспецифической боли в спине).

Цель настоящего исследования — оценить эффективность монотерапии ГАГ-ПК (Румалон®) и его комбинации с диацереином (Диафлекс Ромфарм) у больных с хронической болью в спине.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 4640 пациентов, соответствующие критериям включения:

- Возраст более 18 лет
- Диагноз — дорсопатия
- Умеренная или выраженная боль в спине исходно на момент осмотра
- Необходимость в приеме НПВП
- Информированное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом

Критерии исключения: непереносимость действующих или вспомогательных веществ препаратов, применяемых в схеме лечения, тяжелая коморбидная патология, препятствующая проведению курса лечения и повторным визитам в центр.

При проведении ретроспективного анализа первичных данных клинического исследования получены следующие результаты: 1348 пациентам (1 группа, 29 %) проводилась монотерапия ГАГ-ПК (препарат Румалон®, К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.), 3292 человек (2 группа, 71 %) получали комбинированный курс лечения — ГАГ-ПК (Румалон®) и диацереином (препарат Диафлекс Ромфарм, К.О. Ромфарм Ком-

пани С.Р.Л.). Выбор терапии определялся в каждом конкретном случае врачом с учетом оценки клиники и не регламентировался планом настоящего исследования. Полученные при динамическом обследовании пациентов клинические данные позволили провести оценку эффективности лечения хронической боли в спине в двух параллельных группах пациентов — получавших монотерапию ГАГ-ПК и комбинацию ГАГ-ПК и диацереина. Клиническая характеристика групп пациентов до включения в исследование представлена в таблице 1.

Характеризуя группы пациентов, участвующих в исследовании, можно констатировать, что в обеих группах значимо преобладали женщины. При распределении по возрасту это были преимущественно пациенты старше 60 лет. У 95 и 98 % пациентов длительность боли была от 1 до 5 лет, наибольшая длительность отмечалась в подгруппе пациентов возрастом старше 60 лет — в среднем 1,67 в первой группе и 2,49 во второй. В обеих группах, как продемонстрировано в таблице 1 и на рис. 1, преобладали лица с болью в нижней части спины (53,9 и 44,7 % соответственно). Большинство пациентов обеих групп дополнительно имели и другую скелетно-мышечную патологию — ОА коленных, тазобедренных, плечевых и межфаланговых суставов. Анализ коморбидной патологии показал преобладание в обеих группах исследуемых артериальной гипертензии (37 и 39,8 %). У 25 и 22,4 % пациентов наблюдались заболевания желудочно-кишечного тракта, у 9,2 и 11,6 % — сахарный диабет, в 3,7 и 4,3 % встречались хронические заболевания почек. Среди наблюдаемых пациентов в равной степени по группам были распределены пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда (5,2 и 6,2 %) и инсульт (2,4 и 3,5 %). Группы достоверно отличались по числу курящих лиц, таковых достоверно больше было в 1 группе (18,4 %).

Как представлено в таблице 1, группы исходно были различны по степени выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) при движении, в покое, и в ночное время, а также по наличию симптомов натяжения корешков. Выбор терапии осуществлялся на основании клинических данных о состоянии пациента, вследствие чего в группу комбинированной терапии были включены пациенты с исходно более высокими показателями. Пациенты обеих групп (66,7 и 77,1 % случаев) принимали обезболивающие препараты из группы НПВП с неполным эффектом. Менее 12 % пациентов в обеих группах ранее получали лечение препаратом SYSADOA в таблетированной или инъекционной формах.

Пациентам обеих групп проведен стандартный курс терапии ГАГ-ПК (Румалон®, К.О. Ромфарм Компа-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп наблюдения

Показатели	Группа 1 (n = 1348 чел)	Группа 2 (n = 3292 чел)
Женщины / мужчины, %	59,1 / 40,9	62,7 / 37,3
Возраст, лет	54,66 ± 24,2	57,6 ± 12,2
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8 ± 8,42	28,2 ± 14,8
Боли в шейном отделе	27,6 %	34,7 %
Боли в грудном отделе	18,5 %	20,6 %
Боли в поясничном отделе	53,9 %	44,7 %
Длительность болезни, лет	1,43 (1; 3)	1,92 (1; 2,5)
Наличие симптомов натяжения корешков, %	36 %	45 %
Выраженность боли по ВАШ при движении, баллы	5,66 ± 1,6	6,18 ± 1,61
Выраженность боли по ВАШ в покое, баллы	4,06 ± 1,85	4,8 ± 2,04
Выраженность боли по ВАШ ночью, баллы	3,36 ± 2,1	4,1 ± 2,31
Оценка общего состояния, баллы	5,06 ± 1,8	5,64 ± 1,8
Прием НПВП	66,7 %	77,1 %
Прием ХП ранее	8 %	11,8 %

ВАШ — визуально-аналоговая шкала;

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты;

ХП — хондропротекторы.

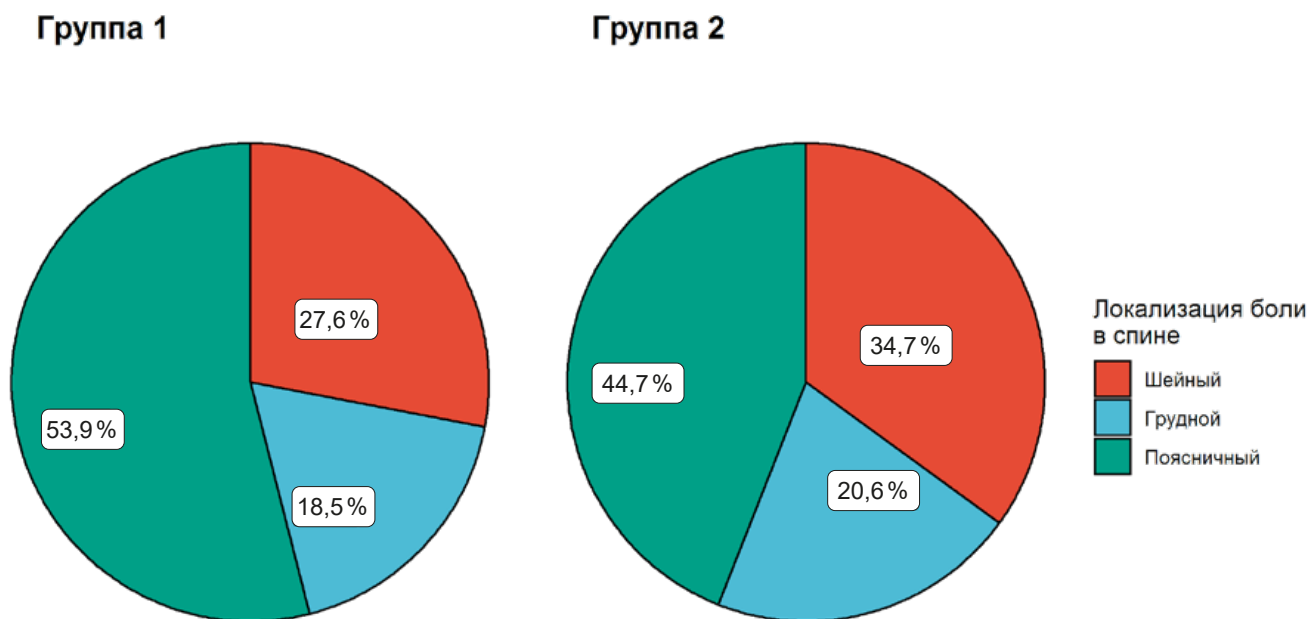


Рис. 1. Распределение пациентов исследуемых групп по локализации болевых ощущений.

ни С.Р.Л.), препарат вводился внутримышечно 0,3 мл в 1-й день, 0,5 мл во 2-й день, затем по 1 мл 3 раза в неделю, всего 25 инъекций. Пациентам 2-й группы проводилось комбинированное лечение ГАГ-ПК и диацереином (Диафлекс Ромфарм, К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.) в первые две недели 50 мг в сутки, с третьей недели — 100 мг в сутки при хорошей переносимости.

Результаты лечения оценивались в динамике через 1 и 2 месяца после старта терапии по следующим показателям: оценка эффективности лечения пациентом и врачом, снижение интенсивности боли (по ВАШ 0–10) при движении, в покое и ночью от исходной, общая оценка состояния здоровья в динамике, уменьшение числа пациентов с симптомами напряжения, уменьшение потребности в использовании НПВП.

Все участвовавшие в исследовании пациенты подписали информированное согласие. Данные по каждому пациенту записывались в специальную исследовательскую карту на основании сведений, зафиксированных лечащим врачом в амбулаторной карте. Полная информация, представленная исследователями, была в последующем внесена в общую компьютерную базу данных и подвергнута математической обработке и статистическому анализу. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью интегрированного пакета для статистического анализа «Statistica v.10». Проведенная оценка исходных данных по виду распределения не позволила использовать параметрические методы исследования, так как не все сравниваемые группы имели

нормальное распределение данных. Для сравнения независимых выборок непараметрических данных использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения показателей до и после лечения — критерий Вилкоксона. При исследовании корреляционной зависимости использовался коэффициент Спирмена (R). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 4640 участников исследования полный курс терапии завершили 4622 человека (99,6%), только 18 человек досрочно прекратили курс лечения — в основном по не связанным с ним причинам.

У пациентов обеих групп выявлено значительное уменьшение интенсивности боли при движении относительно исходных значений как при движении, так и в покое и ночью (табл. 2). При оценке динамики выраженности боли и общего состояния пациентов между группами в таблице 2 отмечается преимущество комплексного применения препаратов ГАГ-ПК (Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм). Так, в группе монотерапии боль при движении снизилась через 1 месяц терапии в среднем на 2,12 балла и через 2 месяца — на 3,88 балла, тогда как в группе комбинированной терапии этот показатель был выше на 2,57 и 4,47 балла соответственно.

Оценка общего состояния здоровья пациентов через 1 и 2 месяца выявила существенное его улучшение в обеих группах, однако достоверно лучше был эффект от совместного применения ГАГ-ПК (Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм).

Таблица 2. Оценка эффективности лечения в сравниваемых группах через 1 и 2 месяца.

Показатель ВАШ, баллы	р-уров.	Группа ГАГ-ПК n = 1339	Группа ГАГ-ПК + диацереин n = 3283
Боль при движении через 1 мес	p < .001	3,54 ± 1,57	3,61 ± 1,58
Боль при движении через 2 мес	p < .001	1,53 ± 1,42	1,42 ± 1,39
Боль в покое через 1 мес	p < .001	2,44 ± 1,48	2,72 ± 1,66
Боль в покое через 2 мес	p < .001	1,18 ± 1,11	1,19 ± 1,31
Боль ночью через 1 мес	p < .001	1,89 ± 1,49	2,16 ± 1,68
Боль ночью через 2 мес	p < .001	0,98 ± 1,04	0,94 ± 1,16
Оценка общего состояния через 1 мес	p < .001	3,12 ± 1,52	3,23 ± 1,53
Оценка общего состояния через 2 мес	p < .001	1,18 ± 1,32	1,21 ± 1,31

У большинства пациентов, принявших участие в исследовании, при оценке эффективности лечения врачом через 1 месяц отмечалось значительное улучшение или улучшение состояния. В частности, в 1-й группе состояние улучшилось или значительно улучшилось в 69,4 % случаев, тогда как у пациентов, получавших комплексное лечение ГАГ-ПК и диацереином, этот показатель достиг 89,5 %, а через 2 месяца показатель составил 79,4 % и 92,6 % соответственно. Достоверно выше показатель значительного улучшения состояния при оценке врачей оказался в группе с комплексным применением ГАГ-ПК и диацереина (65,7 % относительно 60,5 %). По оценке пациентов — улучшение и значительное улучшение через 1 месяц отметили 75,6 % пациентов группы монотерапии и 80,8 % пациентов в группе комбинированного лечения. При наблюдении в динамике через 2 ме-

сяца 82% и 89% пациентов соответственно отметили значительное улучшение или улучшение состояния, при этом значительное улучшение достоверно чаще отмечалось пациентами группы комбинированной терапии — 59,9 % против 55,4 % (рис. 2).

В результате проведения патогенетического лечения через 2 месяца большинство пациентов в обеих группах отказались от приема НПВП (рис. 2). Значительное уменьшение частоты приёма дополнительных обезболивающих препаратов через 2 месяца было выше в группе комбинированной терапии — 29 % против 25 %.

С учетом того, что досрочно прекратили участие в исследовании всего 18 пациентов (0,4 %), следует констатировать, что переносимость лечения оказалась благоприятной. Из 1-ой группы 9 человек прервали курс лечения: в 3 случаях в связи с аллер-

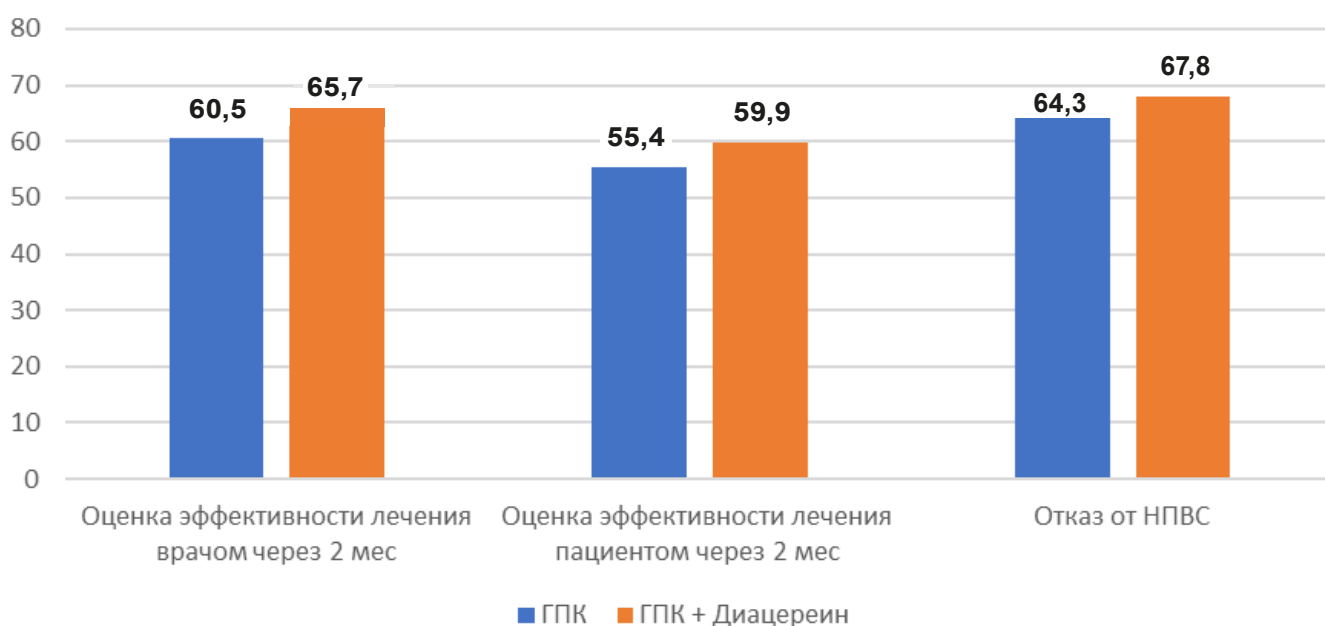


Рис. 2. Процент оценки «значительное улучшение» и отказа от приёма НПВП через 2 месяца лечения.

гическими реакциями в виде крапивницы, а 6 человек по немедицинским техническим причинам. Во второй группе также было 9 незавершенных случаев (0,3 %): в 4 случаях в связи с нежелательным явлением в виде дискомфорта в кишечнике, 2 случая в связи с аллергическими реакциями (крапивница) и 3 — по немедицинским причинам. Согласно данным первичной документации, аллергические реакции в виде высыпаний на коже были условно связаны с применяемым лечением, так как в течение первой недели лечения пациенты продолжали дополнительно принимать обезболивающие препараты. Серьезных нежелательных явлений у пациентов, принимавших участие в исследовании не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам многоцентрового наблюдательного исследования ДИНАМИКА II (ДИфференцированное НАзначение Медленно действующих симптоматических средств с учетом Индивидуальной Клиники остеоАртриты и хронической неспецифической боли в спине) можно сделать вывод об эффективности патогенетической монотерапии инъекционным МДСС ГАГ-ПК (Румалон®), а также его применения в сочетании с диацереином (Диафлекс Ромфарм) у пациентов с неспецифической болью в спине. В обеих группах отмечено существенное улучшение состояния, уменьшение выраженности болевого синдрома. В группе пациентов, получавших монотерапию ГАГ-ПК, болевой синдром при движении достоверно снизился с $5,66 \pm 1,6$ до $3,54 \pm 1,577$ балла через 1 месяц и до минимальных значений — $1,53 \pm 1,42$ балла через 2 месяца, также в динамике существенно уменьшилась потребность в НПВП — через 2 месяца отказаться от них смогли 64,3 % пациентов, что подтверждает полученные ранее данные [14–16] о том, что терапия препаратом Румалон® уменьшает выраженность болевого синдрома, воздействуя на патогенетические механизмы, а также существенно снижает потребность больных в дополнительном обезболивании. Эффективность и безопасность препарата была подтверждена несколькими крупными международными и отечественными рандомизированными плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов, а также неспецифической болью в спине с длительностью наблюдения от 3 месяцев до 16 лет [11, 12, 14, 17–19, 30].

Полученные нами данные свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированного применения внутримышечных инъекций ГАГ-ПК (Румалон®) с пероральным приемом диацереина (Диафлекс Ромфарм) [19, 20, 28, 29]. Вероятно,

синергичное действие препаратов с разными механизмами действия способствует повышению терапевтического потенциала лечения. Механизм действия ГАГ-ПК направлен на подавление воспаления и активности протеолитических ферментов, уменьшение апоптоза хондроцитов и увеличение образования сульфатированных мукополисахаридов [14–18]. В свою очередь, диацереин оказывает действие за счет подавления активности провоспалительного интерлейкина-1 β , таким образом влияя на молекулы адгезии и синтез медиаторов воспаления [31, 32]. Необходимо отметить, что в группу комбинированной терапии были включены пациенты с исходно более высокими показателями болевого синдрома, которым требовалась более интенсивная патогенетическая терапия. Болевой синдром при движении у этих пациентов исходно составлял $6,18 \pm 1,61$ балла, через 1 месяц достоверно снизился до $3,61 \pm 1,58$, а через 2 месяца уже до $1,42 \pm 1,39$ балла. Также значительно уменьшилась потребность в НПВП — через 2 месяца отказаться от них смогли 67,8 % пациентов.

Данные проведенного многоцентрового наблюдательного исследования ДИНАМИКА II коррелируют с результатами исследований ГЛАДИОЛУС и ДИНАМИКА в ревматологии, показавших более высокую эффективность комбинированной терапии ГАГ-ПК (Румалон®) и диацереином (Диафлекс Ромфарм), оказывающими аддитивный эффект при совместном применении. Хороший ответ на лечение по критерию OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) — OARSI наблюдался и в группе монотерапии ГАГ-ПК, и в группе комбинированной терапии. Однако число ответивших на лечение было значимо выше в группе комбинированной терапии ГАГ-ПК и диацереина, в которой большее количество пациентов смогли полностью отменить НПВП.

Результаты данного масштабного клинического исследования являются пионерскими по оценке эффективности и безопасности совместного применения ГАГ-ПК и диацереина при неспецифической боли в спине, представляют клинический и научный интерес для дальнейшего изучения их положительного эффекта у пациентов с дорсопатией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, совместное применение препаратов Румалон® (ГАГ-ПК), и Диафлекс Ромфарм (диацереин) является эффективной терапевтической комбинацией у пациентов с болями в спине различной локализации, что выражается значительным улучшением состояния, снижением интенсивности боли и отказом от приема НПВП у пациентов с различной локализацией неспецифической боли в спине.

Литература

1. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 368с.
2. Павленко С.С., Денисов В.Н., Фомин Г.И. Организация медицинской помощи больным с хроническими болевыми синдромами. — Новосибирск. — 2002. — 221 с.
3. Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2016. — 104 с.: 12 илл..
4. Камчатнов П.Р. Современные принципы ведения пациентов с болью в нижней части спины / П.Р. Камчатнов // Клиницист. -2008. -№1. - С.32-38.
5. Яльцева Н.В. Проблема коморбидности боли в нижней части спины и депрессии в практике врача первичного звена (обзор)/Н.В. Яльцева, Е.А. Григорьева, Н.И. Коршунов // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. -2009. -№2. -С.13-16.
6. Walsh T.L. Screening for depressive symptoms in patients with chronic spinal pain using the SF-36 Health Survey/T.L. Walsh, K. Homa, B. Hanscom et al. // Spine J. -2006. - 6. -P. 316–20.
7. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? Curr Opin Pharmacol. 2017;37:35–40
8. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Ханмурзаева С.Б. Новые возможности лечения пациента с поясничной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(12): 162-167.
9. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? Joint Bone Spine. 2006;73(6):606-609. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.09.008>
10. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., Vergés J., Pelletier J.P. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. Molecules. 2015;20(3):4277–4289.
11. Каратеев А.Е. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):91-6
12. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю. и др. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при лечении остеоартрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов). Современная ревматология. 2020;14(2):76–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-76-83
13. Pavelka K, Gatterova J, Gollerova V, et al. A 5-year randomized controlled, doubleblind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. Osteoarthritis Cartilage. 2000 Sep; 8(5):335-42. doi: 10.1053/joca.1999.0307
14. Klein R, Becker E.W., Berg P.A., Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific IgG4 antibodies. J Rheumatol. 2000 Feb;27(2):448-54.
15. Dean D, Muniz O, Rodriguez I, et al. Amelioration of lapine osteo- arthritis by treatment with glycosaminoglycan-peptide association complex (Rumalon). Arthritis Rheum. 1991 Mar;34(3):304-13. doi: 10.1002/art.1780340308.
16. Vignon E, Martin A, Mathieu P, et al. Study of the effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the degradative enzyme activities in human osteoarthritic cartilage. Clin Rheumatol. 1990 Sep;9(3):383-8.
17. Bouakka M, Loyau G, Bocquet J. Effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the biosynthesis of proteoglycans in articular chondrocytes treated with interleukin-1. Curr Ther Res. 1988;43:588–599.
18. Anfeld M, Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon) on articular cartilage of the rat in vivo. Clin Rheumatol. 1987 Sep;6(3):340-9.
19. Максимова М.Ю., Герасимова Е. В., Шаров М. Н., Прокофьева Ю.С. Боль в шее при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника Medica Mente // Неврология. — 2017. — Т. 3, № 3. — С. 48–52.
20. Данилов Ан.Б., Курушина О.В., Каракулова Ю.В., Барулин А.Е., Новикова Л.Б., Волкова Л.И., Комаров А.Н. Хроническая неспецифическая боль в спине: многоцентровое исследование препарата Диафлекс. Manage pain. - 2018; 3: с. 38-42.
21. Fidelix T.S., Macedo C.R., Maxwell L.J., Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis // Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 10; (2): CD005117. doi: 10.1002/ 14651858. CD005117. pub3.
22. Martel-Pelletier J, Pelletier J.P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process // Ther Adv. Musculoskelet Dis. 2010 Apr; 2 (2): 95–104. doi:10.1177/1759720X09359104.
23. Martin G, Bogdanowicz P, Domagala F, et al. Rhein inhibits IL-1b – induced activation of MEK/ ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis // Inflammation. 2003 Aug; 27 (4): 233–46.
24. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Стребкова Е.А. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов // Современная ревматология. — 2017. — № 11 (3). — С. 1–8.
25. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. Drugs Aging 2016; 33 (2): 75–85. DOI: 10.1007/s40266-016-0347-4.
26. Steinecker-Frohnwieser B, Kaltenecker H, Weigl L, et al. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes // Biochem Biophys Rep. 2017 Jul 1; 11: 154–160. doi: 10.1016/j. bbrep. 2017.06.006
27. Honvo G, Reginster J.Y., Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs Aging. 2019;36(Suppl. 1):65-99. DOI: 10.1007/s40266-019-00662-z
28. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В.А., Лиля А.М. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диацереина при остеоартрите. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 587–593. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200791
29. Алексеева Л.И., Лиля А.М., Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Стребкова Е.А., Мазуров В.И., Зонина Е.В., Оттева Э.Н., Якупова С.П., Виноградова И.Б. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса в комбинации с диацереином у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Терапия. 2022; 2: 6–18. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.6-18>
30. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лиля А.М. и др. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоартрита): дополненные данные. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 51–57. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.51-57
31. De Oliveira P.G., Termini L., Durigon E.L., et al. Diacerein: A potential multi-target therapeutic drug for COVID-19. Med Hypotheses. 2020;144:109920. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109920
32. Steinecker-Frohnwieser B, Kaltenecker H, Weigl L, et al. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes. Biochem Biophys Rep. 2017;11:154-60. DOI:10.1016/j.bbrep.2017.06.006

Синергия в терапии остеоартрита и хронической неспецифической боли в спине

Румалон® + ДИАФЛЕКС

(Гликозаминогликан-пептидный комплекс)

(Диацереин)

- ✓ Снижает боль уже к 5-6-ой инъекции¹
- ✓ Позволяет отказаться от приёма НПВП²
- ✓ Достоверно замедляет деградацию хряща³
- ✓ 2 режима применения:
 - по 1 мл через день курсом 25 инъекций
 - по 2 мл через день курсом 15 инъекций⁴
- ✓ Ингибитор ИЛ-1 β – основного провоспалительного цитокина
- ✓ Обезболивающее действие начинается со 2-ой недели приема⁵
- ✓ Эффективность сопоставима с целекоксибом при курсовом приеме при лучшем профиле безопасности⁶
- ✓ Безопасен у пациентов с НПВП-гастропатиями и заболеваниями сердечно-сосудистой системы⁷

Эффект
последствия до **180** дней^{7,8}
Рекомендовано 2 курса в год^{4,5}



Совместное применение Румалона® и Диафлекса позволяет:

- ✓ достичь хорошего ответа на терапию у 66,8% пациентов²
- ✓ прекратить приём НПВП у 77,5% пациентов²



1. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., Алексеева Л.И. и соавт. Manage pain, 2018 №2, 47-51
2. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е. и соавт. Современная ревматология, 2020; 14(2):76-83
3. Katona G. Current Medical Research and Opinion, 1987, 10:9, 625-633
4. Инструкция по применению препарата Румалон®
5. Инструкция по применению препарата Диафлекс Ромфарм
6. Pelletier JP, Raynauld JP, Dorais M, et al. DISSCO Trial Investigator Group. Rheumatology (Oxford). 2020 Dec 1;59(12):3858-3868
7. Наумов А.В., Ховасова Н.О. РМЖ, 2016. № 1. С. 1-7.
8. Наумов А.В., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Ховасова Н.О. Лечащий врач, 2018; 7: 31-37

Риск диагноза COVID-19 и госпитализации у пациентов с остеоартритом или болью в спине, принимавших ибупрофен, по сравнению с другими НПВП или парацетамолом: сетевое когортное исследование

Реферативный перевод

Источник: Drugs (2023) 83:249–263, <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01822-z>

Junqing Xie¹, James T. Brash², Cigdem Turkmen³, Stefan Driessen⁴, Giustino Varrassi⁵, George Argyriou², Sarah Seager², Christian Reich⁶, Daniel Prieto-Alhambra^{1,7}

¹ Pharmaco- and Device Epidemiology, Centre for Statistics in Medicine-Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Botnar Research Centre, University of Oxford, Windmill Road, OX37LD Oxford, UK

² IQVIA, Real World Solutions, Brighton, UK

³ Established Pharmaceuticals Division, Global Medical Affairs, Abbott Products Operations AG, Allschwil, Switzerland

⁴ Established Pharmaceuticals Division, Global Biometrics, Abbott Healthcare Products B. V., Weesp, The Netherlands

⁵ Department of Research, Paolo Procacci Foundation, Rome, Italy

⁶ IQVIA, Real World Solutions, Cambridge, MA, USA

⁷ Medical Informatics, Erasmus Medical Center University, Rotterdam, The Netherlands

1. ВВЕДЕНИЕ

На ранних стадиях коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) в 2020 г. врач из Франции сообщил о четырех молодых пациентах с COVID-19, у которых развились тяжелые симптомы после применения ибупрофена, типичного препарата из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1]. Министр здравоохранения Франции и некоторые эксперты в Великобритании немедленно признали это исследование на основе клинических

случаев и рекомендовали избегать ибупрофена для пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным коронавирусной инфекцией [2, 3]. Это стало поводом для значительных опасений в здравоохранении по поводу назначения НПВП в популяции, ранее не сталкивавшейся с COVID-19, и причиной клинической дилеммы для пациентов, которым необходимы НПВП для облегчения симптомов различных заболеваний [4]. С одной стороны, высказывались предположения, что регулярное при-

менение НПВП может усилить экспрессию рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2, через который коронавирус-возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома проникает в клетку-хозяина [5, 6]. С другой стороны, исследования показали, что неконтролируемое воспаление, обусловленное такими заболеваниями, как активный артрит, связано с повышением риска инфекции COVID-19 [7]. Учитывая отсутствие достоверных доказательств причинной связи между применением НПВП и исходами COVID-19, надзорные органы здравоохранения и клинические общества сделали заключение, что прекращать терапию НПВП не следует [8, 9]. Однако в целях предосторожности они рекомендовали использовать предпочтительно альтернативные анальгетики, такие как парацетамол, для лечения симптомов COVID-19 [10].

С тех пор появились некоторые наблюдательные исследования, показавшие, что НПВП не повышают риск тяжелых осложнений или смерти у пациентов с COVID-19, хотя всего в двух исследованиях оценивалась восприимчивость к COVID-19 в общей выборке пользователей НПВП в амбулаторных условиях [11, 12]. Хотя эти исследования наводят на размышления, они имеют методологические ограничения, в частности, систематическую погрешность, обусловленную показанием, при сравнении тех, кто применяет НПВП, с теми, кто их не применяет или применяет опиоидные препараты. Многочисленные эмпирические исследования показали, что неподходящее планирование контрольных групп может привести к полной несравнимости участников, что вряд ли удастся преодолеть с помощью традиционных статистических подходов, основанных на ограниченной коррекции искажающих факторов.

Учитывая непростую проблему безопасности ибупрофена, которая по-прежнему присутствует в обществе и медицине в контексте текущей пандемии COVID-19, была проведена оценка причинной связи между применением ибупрофена и восприимчивостью к COVID-19 и тяжестью COVID-19 среди населения, ранее не встречавшегося с ним, путем привлечения двух крупных баз данных страховых случаев в США, прямого сравнения и современных статистических техник, чтобы учесть измеренные и неизмеренные факторы, искажающие результаты. Было спланировано когортное исследование с участием групп пациентов, где препарат применяется широко, и активным препаратом сравнения, чтобы сравнить пациентов, применяющих ибупрофен, с пациентами, применяющими другие неселективные НПВП (н-НПВП), ингибиторы циклооксигеназы (иЦОГ-2) или парацетамол, в связи с риском диагноза COVID-19 или госпитализации с COVID-19. Выбор-

ку ограничили пациентами с остеоартритом (ОА) или болью в спине, учитывая, что им часто назначают эти анальгетики. Кроме того, изучили потенциальную неоднородность связей в разные календарные периоды, учитывая, что порядок назначения этих лекарств сильно изменился из-за пандемии.

2. МЕТОДЫ

2.1 План исследования

Провели исследование с когортами пациентов, в которых исследуемые препараты применяются широко, используя две административные базы данных страховых случаев в США, которые ранее были привязаны к общей модели данных партнерства в области наблюдения за медицинскими исходами [13]. В частности, использовали базы данных IQVIA US Open Claims и IQVIA PharMetrics Plus, которые содержат данные о еще не признанных и признанных медицинских страховых случаях, соответственно. Все партнеры по данным ранее получили одобрение экспертного совета организации или освобождение для своего участия.

2.2 Пригодность когорты для исследования и период зачисления

Включили участников, зарегистрированных в любой из баз данных, в возрасте от 18 лет, с ОА или болью в спине в анамнезе, которые получили хотя бы одно соответствующее назначение любого из исследуемых препаратов между 1 ноября 2019 г. и 31 января 2020 г. (период наблюдения до пандемии) или между 1 февраля 2020 г. и 31 октября 2020 г. (период пандемии). Использовали последнее назначение любого из исследуемых препаратов в качестве индексной даты в период до пандемии для снижения ошибочной оценки воздействия из-за замены препаратов. Однако в период пандемии выбрали первое назначение для снижения обратной причинной связи (люди, принимающие эти же препараты по причине лихорадки и других симптомов COVID-19). Исключали пациентов с данными наблюдения менее чем за 180 дней, назначением препарата сравнения в течение 180 дней или с диагнозом COVID-19 во время или до индексной даты.

2.3 Воздействие и последующее наблюдение

Классифицировали пациентов на тех, кто принимал целевой препарат (ибупрофен) или активные препараты сравнения (н-НПВП, иЦОГ-2, парацетамол) в соответствии с назначением в индексную дату. Исключили тех, кто принимал как целевой препарат, так и препарат сравнения одновременно в индексную дату. За участниками наблюдали с индексной даты до самой ранней даты исследуемого исхода, смер-

ти, недоступности для наблюдения или исключения из базы данных, даты последнего сбора данных (начало последнего возможного назначения препарата в базе Open Claims: август 2021, PharMetrics Plus: март 2021), записи о применении препарата сравнения или конца индексного лечения (анализ данных в зависимости от полученного лечения). Дополнительно выполнили анализ чувствительности в выборке с назначенным лечением, в которой за пациентами наблюдали в течение 6 месяцев после индексной даты.

2.4 Итоги

Оценили два исхода в связи с восприимчивостью к COVID-19: (1) диагноз COVID-19 и (2) Госпитализация COVID-19 (госпитализация с диагнозом COVID-19 во время или до 3 недель до госпитализации). Статус COVID-19 для обоих исходов определяли с помощью диагностических кодов SNOMED для COVID-19. Процесс фенотипирования этих исходов, основанный на данных страховых случаев, ранее описан и утвержден [14, 15].

2.5 Статистический анализ

Чтобы оценить минимальный размер выборки, представили минимально обнаружимое отношение частот, которое соответствует достижению 5 % частоты ошибки I рода и 80 % статистической мощности для каждого сочетания целевой препарат — препарат сравнения — исход, при использовании всех пациентов, соответствующих критериям участия в исследовании, из указанного источника данных и на протяжении периода исследования [16]. Использовали крупномасштабную псевдорандомизацию (подбор по показателю предрасположенности) для уравнивания когорт, получавших лечение целевым препаратом и препаратами сравнения, и учета измеренных и потенциальных неизмеренных факторов, искажающих результаты. Например, при сравнении ибупрофена с парацетамолом мы сначала выполнили псевдорандомизацию для каждого индивидуума путем построения стандартизированной модели логистической регрессии, которая включает бинарное назначение лечения в качестве зависимой переменной и большой набор предопределенных исходных демографических характеристик, имеющих заболевания, воздействия лекарств, процедур и использования услуг здравоохранения в качестве объясняющих переменных [17].

Чтобы учесть возможные остаточные факторы, искажающие результаты, мы включили до 217 негативных контрольных исходов (НКИ) для каждого препарата сравнения, т. е. исходы идентифицировались с помощью алгоритма интенсивной обработки данных [18, 19] и рассматривались клиницистами.

Провели это исследование с помощью общедоступного пакета OHDSI CohortMethod R (<https://ohdsi.github.io/CohortMethod/>) с крупномасштабной аналитикой при помощи пакета Cyclops R.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Выборка

Когорты для исследования формировались из пациентов с ОА или болями в спине таким образом, чтобы позволить сравнения между пациентами, применявшими ибупрофен (целевая когорта) и пациентами, применявшими н-НПВП, иЦОГ-2 или парацетамол (когорты препаратов сравнения). Число пригодных для оценки пациентов в каждой когорте различалось в зависимости от источника данных и периода зачисления (табл. 1). В период зачисления до пандемии (ноябрь 2019 — январь 2020) 1 503 207 пациентов были пригодны для оценки в когортах сравнения ибупрофена с н-НПВП, 3 939 853 пациентов были пригодны для оценки в когортах сравнения ибупрофена и иЦОГ-2 и 3 793 598 пациентов были пригодны для оценки в когортах сравнения ибупрофена и парацетамола. В период зачисления во время пандемии (февраль 2020 — октябрь 2020) соответствующие цифры составили 6 876 630 пациентов, 2 370 693 пациентов и 5 551 200 пациентов, соответственно. Когорты из базы данных открытых страховых случаев содержали больше пациентов, чем эквивалентные когорты в базе данных Phar-Metrics Plus, что согласуется с большим объемом базы данных Open Claims.

3.2 Характеристики пациентов и псевдорандомизация

Число исходных характеристик пациентов, использовавшихся для построения модели псевдорандомизации, варьировало от 3174 до 3789 независимых переменных для когорт сравнения ибупрофена и н-НПВП, от 3491 до 4090 независимых переменных для когорт сравнения ибупрофена и иЦОГ-2 и от 3639 до 4227 для когорт сравнения ибупрофена и парацетамола, с различиями из-за источников данных и периодов зачисления. Значительное перекрытие в распределении показателя предрасположенности между когортами пациентов, применявших ибупрофен и н-НПВП, без псевдорандомизации указывает на минимальное нарушение допущения положительности причинного вывода [20] (рис. 1). Действительно, когорты пациентов, применявших ибупрофен и н-НПВП, без подбора по сходным признакам были сходны по возрасту, полу и распространенности клинических нарушений (рис. 2). В противоположность этому, между когортами, где применялся ибупрофен и иЦОГ-2 или парацетамол, распределение показателя предрасположенности было более поляризованным; это дает

Таблица 1. Размер выборки

Сравнения	База данных	Целевая когорта	Когорта препарата сравнения	Все пациенты
Зачисление до пандемии (ноябрь 2019 — январь 2020)				
Ибупрофен и иЦОГ-2	PharMetrics Plus	118 841	60 347	179 188
Ибупрофен и иЦОГ-2	Open Claims	930 231	393 788	1 324 019
Ибупрофен и иЦОГ-2	Vcero	1 049 072	454 135	1 503 207
Ибупрофен и н-НПВП	PharMetrics Plus	82 742	508 085	590 827
Ибупрофен и н-НПВП	Open Claims	640 574	2 708 452	3 349 026
Ибупрофен и н-НПВП	Vcero	723 316	3 216 537	3 939 853
Ибупрофен и парацетамол	PharMetrics Plus	87 305	338 249	425 554
Ибупрофен и парацетамол	Open Claims	611 173	2 756 871	3 368 044
Ибупрофен и парацетамол	Vcero	698 478	3 095 120	3 793 598
Зачисление в период пандемии (февр. 2020 — окт. 2020)				
Ибупрофен и иЦОГ-2	PharMetrics Plus	211 088	98 905	309 993
Ибупрофен и иЦОГ-2	Open Claims	1 574 159	649 594	2 223 753
Ибупрофен и иЦОГ-2	Vcero	1 785 247	748 499	2 533 746
Ибупрофен и н-НПВП	PharMetrics Plus	150 744	869 877	1 020 621
Ибупрофен и н-НПВП	Open Claims	1 105 008	4 391 839	5 496 847
Ибупрофен и н-НПВП	Vcero	1 255 752	5 261 716	6 517 468
Ибупрофен и парацетамол	PharMetrics Plus	163 801	536 024	699 825
Ибупрофен и парацетамол	Open Claims	1 102 235	4 173 434	5 275 669
Ибупрофен и парацетамол	Vcero	1 266 036	4 709 458	5 975 494

основания полагать, что у этих пациентов исходные характеристики были менее сравнимыми до псевдорандомизации (рис. 1). Пациенты, получавшие иЦОГ-2, часто были старше тех, кто получал ибупрофен, чаще проходили процедуры, связанные с костно-мышечными нарушениями, и реже обращались за неотложной медицинской помощью. Пациенты, принимавшие парацетамол, были в целом менее здоровыми, чем те, кто принимал ибупрофен, о чем свидетельствуют более высокие средние оценки клинического индекса. Тем не менее, после псевдорандомизации все измеренные независимые переменные были достаточно уравновешены между анализируемыми парами когорт (абсолютное стандартизированное среднее различие < 0,1, цифры для псевдорандомизированных когорт см. в табл. 2).

3.3 Частота исходов, связанных с COVID-19

Частота исходов, связанных с COVID-19, в псевдорандомизированных когортах приведена в табл. 2 (частота в выборке с назначенным лечением). В базе данных Open Claims частота диагноза COVID-19 во время лечения составила 37,6 в сравнении с 40,0

(ибупрофен в сравнении с н-НПВП), 38,6 в сравнении с 38,0 (ибупрофен в сравнении с иЦОГ-2) и 39,3 в сравнении с 43,0 (ибупрофен в сравнении с парацетамолом) на 1000 пациенто-лет для пациентов, набранных в период пандемии. В пределах той же базы данных и периода исследования частота госпитализаций с COVID-19 составила 10,1 в сравнении с 9,9 (ибупрофен в сравнении с н-НПВП), 11,2 в сравнении с 9,9 (ибупрофен в сравнении с иЦОГ-2) и 10,3 в сравнении с 11,6 (ибупрофен в сравнении с парацетамолом) на 1000 пациенто-лет. В целом, частота диагноза COVID-19 была выше в базе PharMetrics Plus, однако частота госпитализации в связи с COVID-19 была сходной между двумя базами данных. Кроме того, частота обоих исследуемых исходов, связанных с COVID-19, была выше в когортах, набранных во время периода наблюдения в ходе пандемии.

3.4 Эмпирическая калибровка и ОР

Пропорциональное отношение рисков (ОР) при регрессии Кокса сохранялось при всех сравнениях, за исключением одного сравнения парацетамола (графики Каплана-Мейера доступны по адресу

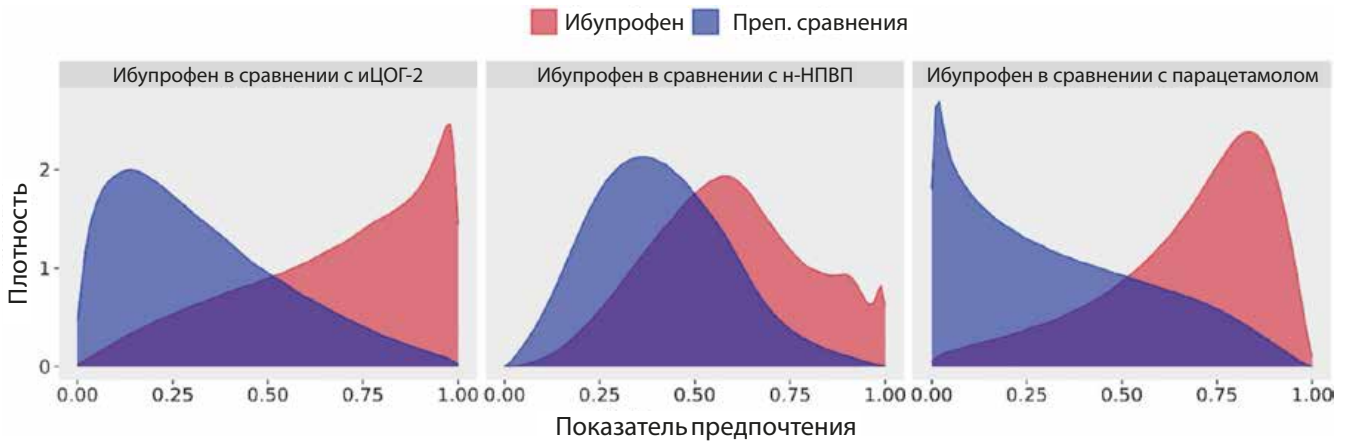


Рис. 1. Распределение показателя предпочтения в сравниваемых когортах ибупрофена и препарата сравнения. Иллюстративная оценка распределения предпочтений для когорт ибупрофена и препарата сравнения в период зачисления с февраля по октябрь 2020 г., база данных Open Claims. Показатели предпочтения представляют собой преобразованные показатели предрасположенности, и показатель предрасположенности — это вероятность того, что пациент получал целевой препарат, а не препарат сравнения, учитывая исходные независимые переменные пациента. н-НПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты.

<https://dqdashboard.iqvia.com/ibucovid/>). Перед эмпирической калибровкой все сравнения имели заметную систематическую погрешность, здесь определяемую как > 5 % значимых НКИ при сравнении. После эмпирической калибровки большинство сравнений дали < 5 % значимых НКИ, и все сравнения дали < 8 % НКИ.

При анализе, в зависимости от полученного лечения, метаанализ калиброванных ОР не показал значимого различия риска диагноза COVID-19 или госпитализации с COVID-19 у тех, кто принимал ибупрофен, в сравнении с иЦОГ-2, н-НПВП или парацетамолом (табл. 3, рис. 2, сравнения, не соответствующие допущению пропорциональных

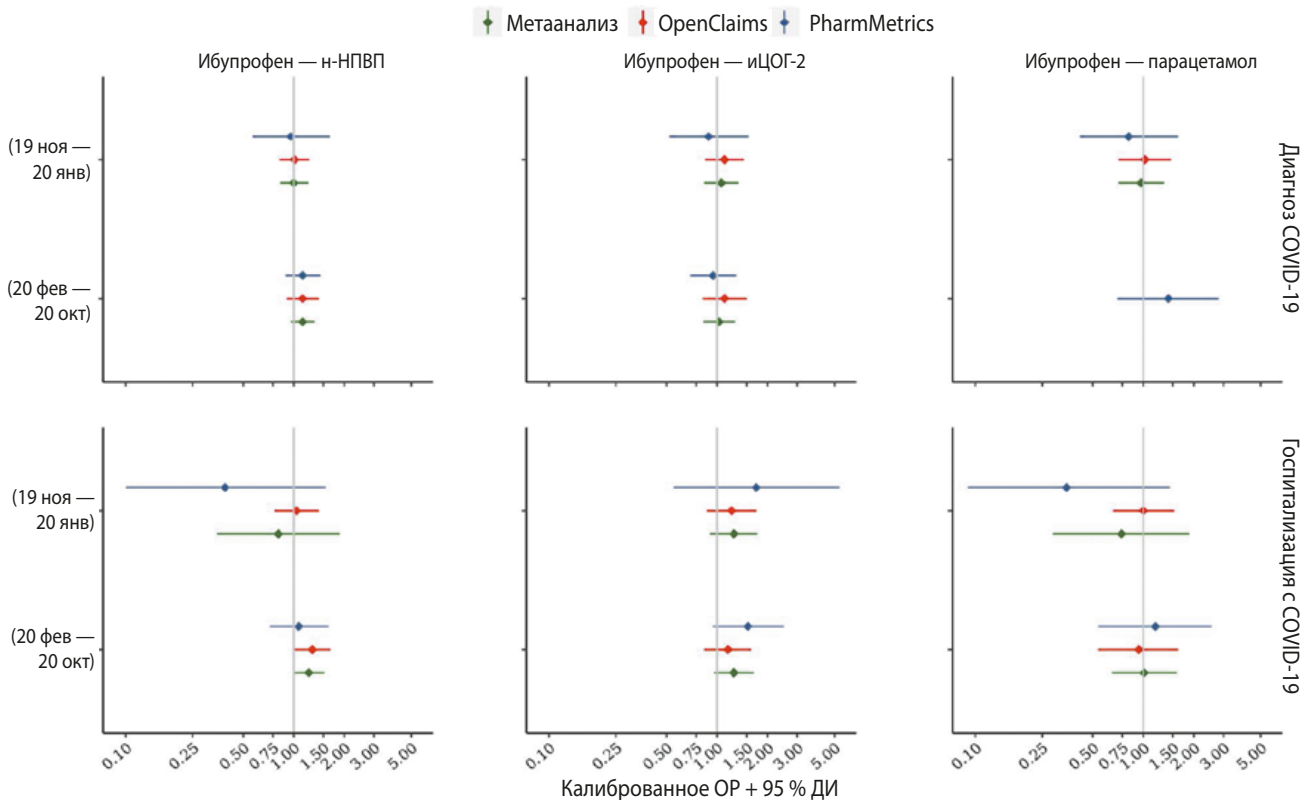


Рис. 2. Оценки калиброванного отношения рисков (ОР) в зависимости от полученного лечения для исходов, связанных с коронавирусным заболеванием 2019 г. (COVID-19), у пациентов, принимающих ибупрофен, и у пациентов, принимающих анальгетики сравнения. ДИ — доверительный интервал, и-ЦОГ-2 — ингибиторы циклооксигеназы-2, н-НПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты

рисков Кокса, исключили). Например, совокупные ОР диагноза COVID-19 в когортах до пандемии составили 1,00 (95 % ДИ 0,83–1,22) для ибупрофена в сравнении с н-НПВП, 1,06 (95 % ДИ 0,84–1,35) для ибупрофена в сравнении с иЦОГ-2 и 0,97 (95 % ДИ 0,71–1,33) для ибупрофена в сравнении с парацетамолом. Кроме того, совокупные ОР госпитализации COVID-19 среди пациентов, зачисленных во время пандемии, составили 1,23 (95 % ДИ 0,99–1,52), 1,26 (95 % ДИ 0,96–1,65) и 1,01 (95 %

ДИ 0,65–1,58) соответственно. Хотя в базе данных Open Claims было обнаружено одно значимое ОР при сравнении ибупрофена с н-НПВП по риску госпитализации с COVID-19 (период пандемии), в базе PharMetrics Plus не было обнаружено сходного значимого ОР, как и в любых других базах данных в период до пандемии.

Результаты 6-месячного анализа чувствительности в выборке с назначенным лечением в целом согласовались с анализом в зависимости от получен-

Таблица 2. Частота исходов, связанных с COVID-19, в когортах ибупрофена и препарата сравнения после псевдорандомизации

Сравнения	База данных	Чел. в каждой когорте ^a	Случаи		Последующее наблюдение (лет)		Частота встречаемости (%)		Частота встречаемости (на 1000 пациенто-лет)	
			Ибу	Срав	Ибу	Срав	Ибу	Срав	Ибу	Срав
Диагноз COVID-19 (ноябрь 2019 — январь 2020)										
Ибупрофен и иЦОГ-2	PharMetrics Plus	39,572	156	480	6931	14,539	0,39	1,21	22,5	33,0
Ибупрофен и иЦОГ-2	OpenClaims	272,097	1407	3432	62,849	138,466	0,52	1,26	22,4	24,8
Ибупрофен и н-НПВП	PharMetrics Plus	69,723	174	449	9038	16,081	0,25	0,64	19,3	27,9
Ибупрофен и н-НПВП	OpenClaims	563,839	1885	4100	98,946	168,055	0,33	0,73	19,1	24,4
Ибупрофен и парацетамол	PharMetrics Plus	54,074	119	414	6830	10,454	0,22	0,77	17,4	39,6
Ибупрофен и парацетамол	OpenClaims	437,928	1334	4523	71,973	141,905	0,30	1,03	18,5	31,9
Диагноз COVID-19 (февраль 2020 — октябрь 2020)										
Ибупрофен и иЦОГ-2	PharMetrics Plus	67,190	532	1247	10,894	21,898	0,79	1,86	48,8	57,0
Ибупрофен и иЦОГ-2	OpenClaims	457,280	3551	7370	92,004	193,931	0,78	1,61	38,6	38,0
Ибупрофен и н-НПВП	PharMetrics Plus	120,954	689	1334	14,424	24,796	0,57	1,10	47,8	53,8
Ибупрофен и н-НПВП	OpenClaims	943,006	5382	9682	143,309	241,999	0,57	1,03	37,6	40,0
Ибупрофен и парацетамол	PharMetrics Plus	101,635	575	834	11,617	15,820	0,57	0,82	49,5	52,7
Ибупрофен и парацетамол	OpenClaims	776,963	4325	8106	110,110	188,659	0,56	1,04	39,3	43,0
Госпитализация с COVID-19 (ноябрь 2019 — январь 2020)										
Ибупрофен и иЦОГ-2	PharMetrics Plus	39,572	29	89	6963	14,660	0,07	0,22	4,2	6,1
Ибупрофен и иЦОГ-2	OpenClaims	272,097	446	961	63,317	139,848	0,16	0,35	7,0	6,9
Ибупрофен и н-НПВП	PharMetrics Plus	69,723	24	91	9073	16,183	0,03	0,13	2,7	5,6
Ибупрофен и н-НПВП	OpenClaims	563,839	561	1171	99,526	169,551	0,10	0,21	5,6	6,9
Ибупрофен и парацетамол	PharMetrics Plus	54,074	18	82	6854	10,565	0,03	0,15	2,6	7,8
Ибупрофен и парацетамол	OpenClaims	437,928	386	1274	72,392	143,803	0,09	0,29	5,3	8,9
Госпитализация с COVID-19 (февраль 2020 — октябрь 2020)										
Ибупрофен и иЦОГ-2	PharMetrics Plus	67,190	112	211	10,979	22,153	0,17	0,31	10,2	9,5
Ибупрофен и иЦОГ-2	OpenClaims	457,280	1044	1948	92,847	196,320	0,23	0,43	11,2	9,9
Ибупрофен и н-НПВП	PharMetrics Plus	120,954	128	262	14,506	25,020	0,11	0,22	8,8	10,5
Ибупрофен и н-НПВП	OpenClaims	943,006	1456	2432	144,396	244,609	0,15	0,26	10,1	9,9
Ибупрофен и парацетамол	PharMetrics Plus	101,635	120	185	11,687	16,004	0,12	0,18	10,3	11,6
Ибупрофен и парацетамол	OpenClaims	776,963	1143	2228	110,941	191,379	0,15	0,29	10,3	11,6

ного лечения, кроме двух сравнений. В частности, отмечен значительно повышенный риск диагноза COVID-19 при сравнении ибупрофена с парацетамолом (зачисление до пандемии, ОР метаанализа 1,27, 95 % ДИ 1,06–1,52), а также значительно повышенный риск госпитализации с COVID-19 при сравнении ибупрофена — иЦОГ-2 (период зачисления во время пандемии, ОР 1,25, 95 % ДИ 1,07–1,46). Ни один из результатов не был воспроизведен за альтернативный период исследования или при анализе в зависимости от полученного лечения. Следует отметить, что медиана длительности применения препарата в этих когортах была значительно меньше 6 месяцев, с большим различием между медианой длительности применения ибупрофена и иЦОГ-2 (например, база Open Claims, медиана длительности применения ибупрофена: 29 дней, медиана длительности применения иЦОГ-2: 89 дней).

4. ОБСУЖДЕНИЕ

В этом когортном исследовании, включавшем 6 707 247 и 10 154 597 пациентов с ОА или болью в спине, за два периода наблюдения не обнаружили различий в риске диагноза COVID-19 или госпитализации в связи с COVID-19 при применении ибупрофена в сравнении с другими н-НПВП, иЦОГ-2 или парацетамолом. Эти результаты подкрепляют рекомендации надзорных органов по назначению НПВП, включая ибупрофен, при наличии показаний таким же образом, как до пандемии COVID-19, особенно пациентам, нуждающимся в ибупрофене или НПВП для облегчения хронического артрита или симптомов боли в мышцах и костях.

В нескольких лабораторных исследованиях предложены возможные биологические механизмы связи ибупрофена или НПВП с осложнениями COVID-19. Например, эксперименты *in vitro* показали, что НПВП могут препятствовать разрешению воспалительного процесса, подавляя биосинтез простаноидов, что теоретически может ослабить иммунный ответ против возбудителей [21, 22]. У крыс с диабетом ибупрофен был способен активировать рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2, с которым связывается коронавирус, вызывающий острый тяжелый респираторный синдром, перед проникновением в клетку-хозяина [23]. Однако остается неизвестным, можно ли обобщить эти результаты на людей.

Число пациентов в базах данных PharMetrics Plus и Open Claims, которые соответствовали критериям включения в когорты этого исследования. В когорты включали пациентов с остеоартритом или болью в спине в анамнезе, которым назначили ибупрофен

(целевая когорта) или иЦОГ-2, н-НПВП или парацетамол (когорты препаратов сравнения). При каждом парном сравнении из когорты исключали пациентов с недавней записью о назначении альтернативного препарата. Когорты делили на два периода зачисления: период до пандемии, когда индексное событие произошло с ноября 2019 г. по январь 2020 г., и период пандемии, когда индексное событие произошло с февраля 2020 г. по октябрь 2020 г.

иЦОГ-2 — ингибиторы циклооксигеназы-2, н-НПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты

На основании случаев госпитализации с COVID-19, несколько исследований последовательно показали, что предшествующее применение НПВП не усугубляет тяжесть COVID-19 и не повышает риск смерти от заболевания [24–27]. Тем не менее, данные о восприимчивости к COVID-19 в связи с НПВП, назначенными по другим показаниям, ограничены. В других исследованиях Wong и соавт. не обнаружили различий в риске смерти, связанной с COVID-19, среди тех, кто применял НПВП (536 423 человек среди населения в целом и 175 495 среди больных ревматоидным артритом / ОА) в сравнении с теми, кто их не применяет [12]. В этом исследовании использовались имеющиеся клинические данные и метод направленного ациклического графа, чтобы учесть потенциальную систематическую погрешность, искажающую результаты. Однако анализ количественной систематической погрешности в этом исследовании показал, что даже умеренный неизмеренный искажающий фактор позволяет полностью объяснить наблюдаемые связи, что может произойти, учитывая известное систематическое различие между пациентами, применяющими и не применяющими НПВП, обусловленное показаниями к применению этих препаратов. Еще одно когортное исследование группы лиц, проживающих в одном регионе, с активным препаратом сравнения, проведено с участием 13 202 пациентов, применявших НПВП, и 12 457 пациентов, применявших ко-кодамол или ко-дидрамол [11]. Хотя наблюдаемая связь с инфекцией COVID-19 была статистически незначимой [ОР, 0,79 (95 % ДИ 0,57–1,11)], возникает вопрос, приемлемо ли использовать опиоидные препараты в качестве значимого активного препарата сравнения, учитывая, что они часто назначаются пациентам с острой болью от умеренной до сильной степени с иной восприимчивостью к COVID-19.

Это исследование расширило существующие знания и выявило более надежные данные о причинной связи, как описано ниже. Во-первых, впервые специально изучили влияние ибупрофена, типа НПВП, находящегося под пристальным вниманием, в сравнении с другими сходными анальгетиками,

Таблица 3. Откалиброванные ОР исходов, связанных с COVID-19, в зависимости от полученного лечения для пациентов, принимающих ибупрофен, в сравнении с другими анальгетиками

Сравнения	База данных	ОР диагноза COVID-19 (95 % ДИ)		ОР госпитализации с COVID-19 (95 % ДИ)	
		Ноябрь 2019-январь 2020	Февраль 2020-октябрь 2020	Ноябрь 2019-январь 2020	Февраль 2020-октябрь 2020
Ибупрофен — н-НПВП	Open Claims	1,01 (0,82–1,24)	1,13 (0,91–1,41)	1,04 (0,77–1,41)	1,29 (1,01–1,65)
Ибупрофен — н-НПВП	PharMetrics Plus	0,96 (0,57–1,64)	1,13 (0,89–1,44)	0,39 (0,10–1,55)	1,07 (0,72–1,61)
Ибупрофен — н-НПВП	Метаанализ	1,00 (0,83–1,22)	1,13 (0,96–1,33)	0,81 (0,35–1,88)	1,23 (0,99–1,52)
Ибупрофен — иЦОГ-2	Open Claims	1,11 (0,85–1,45)	1,11 (0,82–1,50)	1,22 (0,87–1,72)	1,16 (0,84–1,60)
Ибупрофен — иЦОГ-2	PharMetrics Plus	0,89 (0,52–1,54)	0,95 (0,69–1,30)	1,71 (0,55–5,36)	1,53 (0,94–2,51)
Ибупрофен — иЦОГ-2	Метаанализ	1,06 (0,84–1,35)	1,03 (0,83–1,28)	1,26 (0,91–1,74)	1,26 (0,96–1,65)
Ибупрофен — парацетамол	Open Claims	1,02 (0,71–1,46)	Н/Д	1,00 (0,66–1,53)	0,94 (0,54–1,62)
Ибупрофен — парацетамол	PharMetrics Plus	0,82 (0,42–1,62)	1,41 (0,70–2,82)	0,35 (0,09–1,44)	1,18 (0,54–2,55)
Ибупрофен — парацетамол	Метаанализ	0,97 (0,71–1,33)	Н/Д	0,74 (0,29–1,88)	1,01 (0,65–1,58)

ДИ — доверительный интервал, COVID-19 — коронавирусное заболевание 2019 г., иЦОГ-2 — ингибиторы циклооксигеназы-2, ОР — отношение рисков, Н/Д — недоступно из-за отсутствия отрицательного контрольного диагноза, н-НПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты.

на исходы, связанные с COVID-19. Для клиницистов и пациентов особенно важно балансировать риски, связанные с ибупрофеном в сравнении с альтернативными препаратами, по причине очень широкого использования этого препарата в условиях первичной медицинской помощи и безрецептурного отпуска. Во-вторых, в предыдущих исследованиях, в которых воздействие препаратов оценивалось на основе данных о назначениях врачами общей практики, на результаты могло сильно повлиять то, что многие пациенты не соблюдают рекомендации по применению. Вместо этого, в этой работе анализ был основан на данных страховых случаев и, следовательно, опасениями по поводу несоответствия назначениям препарата и его фактическим распределением можно в основном пренебречь. В-третьих, COVID-19 является новым инфекционным заболеванием, и текущие знания о факторах его риска относительно ограничены. Традиционный подход, когда заранее задаются потенциальные искажающие факторы на основе клинического опыта, может быть недостаточным и несовершенным, особенно в периоды блокировок во время пандемии, когда обычный порядок назначения препаратов врачами сильно нарушился. Хотя применяли подход крупномасштабной псевдорандомизации для балансирования тысяч исходных независимых переменных, чтобы максимально исключить искажающие факторы, доказательства из НКИ указывают на наличие остаточных искажающих факторов в нашем исследовании, что подчеркивает важность эмпирической ка-

либровки оценок в наблюдательных исследованиях на основе баз данных здравоохранения.

Однако это исследование имеет несколько ограничений, заслуживающих внимания. Во-первых, ибупрофен, еще один н-НПВП, и парацетамол часто применялись без назначения врача [28], что неизбежно приводит к неправильной классификации групп воздействия и контролей при использовании этих данных, основанных на страховых случаях. Хотя такая ошибочная классификация в категориях точного определения целевых препаратов или препаратов сравнения может иметь сходную степень, вероятно, что она будет искажать связи в сторону нуля. Во-вторых, в связи с ограниченной доступностью ресурсов исследования на более ранних стадиях пандемии и тем фактом, что много инфицированных пациентов бессимптомные, возможно, что COVID-19 был диагностирован не во всех случаях. Чтобы обойти это ограничение, связанное с идентификацией бессимптомных случаев COVID-19, установили исход на основании госпитализации с COVID-19, поскольку данные страховых случаев включают большинство госпитализаций с этим заболеванием. Кроме того, по мере постепенного повышения возможностей тестирования на COVID-19 в американском обществе, неэффективная диагностика COVID-19 должна быть сведена к минимуму во второй период наблюдения до 31 октября 2020 г. В-третьих, применялась модель, определяемая данными, в контексте плана исследования с участием групп пациентов, в которых препарат широко применяется, поэтому всегда

существует потенциальный риск включения медиаторов в оценку независимых переменных. В данном конкретном случае все исследуемые анальгетики часто назначались для облегчения симптомов, и их влияние на патологию основного заболевания, вызывающего болезненные симптомы, маловероятно. Таким образом, вероятность чрезмерного контроля переменных представляется минимальной. В-четвертых, нельзя исключить систематическую погрешность, обусловленную показанием, несмотря на то, что показания к применению целевого препарата и препаратов сравнения в значительной степени перекрываются. В-пятых, мы не можем дифференцировать пациентов, применяющих препараты кратковременно и длительно, так как информация о показаниях не всегда доступна. Ограничив выборку пациентами с ОА или болью в спине, мы ожидали, что большинство из них принимают НПВП регулярно. В-шестых, возможно ложное включение пропорции людей, которые начали принимать любые из исследуемых препаратов для облегчения симптомов COVID-19. Однако это маловероятно в первый период зачисления до пандемии, о чем говорят согласующиеся результаты. Подводя итог, результаты этого исследования подтверждают, что обычное применение ибупрофена, в сравнении с другими н-НПВП, иЦОГ-2 или парацетамолом, не приводило к повышению восприимчивости к COVID-19 и повышению его тяжести.

Частота встречаемости диагноза COVID-19 или госпитализации с COVID-19 в соответствии с полученным лечением в когортах ибупрофена и препарата сравнения. Для каждого попарного сравнения мы сообщаем размер когорты после псевдорандомизации, длительность последующего наблюдения в годах, количество событий и частоты.

Сравнение — препарат сравнения, COVID-19 — коронавирусное заболевание 2019 г., иЦОГ-2 — ингибиторы циклооксигеназы 2, Ибу — ибупрофен, н-НПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты.

^a Когорты ибупрофена и препарата сравнения псевдорандомизированы 1:1 и, следовательно, одинакового размера

Литература

- Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020;368:m1086. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1086>.
- Torjesen I. Covid-19: ibuprofen can be used for symptoms, says UK agency, but reasons for change in advice are unclear. *BMJ*. 2020;369:m1555. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1555>.
- Roy S. Coronavirus: alerte sur l'ibuprofène et autres anti-inflammatoires. *Le Figaro*. Updated March 14, 2020. 2022. <https://www.lefigaro.fr/scien ces/ coron avirus- alerte- sur- l- ibupr ofene- et- autresanti- infla mmato ires- 20200 314>. Accessed 28 Feb 2022.
- Fernandez-Gutierrez B, Leon L, Madrid A, et al. Hospital admissions in inflammatory rheumatic diseases during the peak of COVID-19 pandemic: incidence and role of disease-modifying agents. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X20962692>.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Au K, Reed G, Curtis JR, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785-91. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.128637>.
- European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>. Accessed 5 Jul 2020.
- Monti S, Montecucco C. Non-steroidal anti-inflammatory treatment during COVID-19: friend or foe? Response to: 'Coronavirus disease 19 (Covid-19) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)' by Giollo et al. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):e13. <https://doi.org/10.1136/annrhumdis-2020-217638>.
- NICE. Key messages. COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. 2020. <https://www.nice.org.uk/advice/es23/chapter/Key-messages>. Accessed 5 July 2020.
- Chandan JS, Zemedikun DT, Thayakaran R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and susceptibility to COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):731-9. <https://doi.org/10.1002/art.41593>.
- Wong AY, MacKenna B, Morton CE, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):943-51. <https://doi.org/10.1136/annrhumdis-2020-219517>.
- OHDSI. OMOOP Common Data Model. 2021. <https://www.ohdsi.org/data-standards/omop-common-data-model/>. Accessed 7 Oct 2021.
- Prieto-Alhambra D, Kostka K, Duarte-Salles T, et al. Unravelling COVID-19: a large-scale characterization of 4.5 million COVID-19 cases using CHARYBDIS. *Clin Epidemiol*. 2022;14:369-84. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S323292>.
- Prats-Uribé A, Sena AG, Lai LYH, et al. Use of repurposed and adjuvant drugs in hospital patients with COVID-19: multinational network cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1038. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1038>.
- Woodward M. Formulae for sample size, power and minimum detectable relative risk in medical studies. *J R Stat Soc D*. 1992;41(2):185. <https://doi.org/10.2307/2348252>.
- Tian Y, Schuemie MJ, Suchard MA. Evaluating large-scale propensity score performance through real-world and synthetic data experiments. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):2005-14. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy120>.
- Schuemie MJ, Hripscak G, Ryan PB, Madigan D, Suchard MA. Robust empirical calibration of p-values using observational data. *Stat Med*. 2016;35(22):3883-8. <https://doi.org/10.1002/sim.6977>.
- Schuemie MJ, Hripscak G, Ryan PB, Madigan D, Suchard MA. Empirical confidence interval calibration for population-level effect estimation studies in observational healthcare data. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(11):2571-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708282114>.
- Petersen ML, Porter KE, Gruber S, Wang Y, van der Laan MJ. Diagnosing and responding to violations in the positivity assumption. *Stat Methods Med Res*. 2012;21(1):31-54. <https://doi.org/10.1177/0962280210386207>.
- Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510(7503):92-101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>.
- Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert C, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol*. 2001;2(7):612-9. <https://doi.org/10.1038/89759>.
- Qiao W, Wang C, Chen B, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*. 2015;131(2):97-106. <https://doi.org/10.1159/000375362>.
- Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A, Shamas N, Alswaidan L, Mardawi G. Ibuprofen and NSAID use in COVID-19 infected patients is not associated with worse outcomes: a prospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2021;10(1):253-68. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00363-w>.
- Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00104-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00104-1).
- Kow CS, Hasan SS. The risk of mortality in patients with COVID-19 with pre-diagnosis use of NSAIDs: a meta-analysis. *Inflammopharmacology*. 2021;29(3):641-4. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00810-1>.
- Park J, Lee S-H, You SC, Kim J, Yang K. Non-steroidal antiinflammatory agent use may not be associated with mortality of coronavirus disease 19. *Sci Rep*. 2021;11(1):5087. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84539-5>.
- Moore N, Pollack C, Butkera P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1061-75. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S79135>.

Периферические нейропатии с расстройством чувствительности. Нейробиологические аспекты нейрорегенерации

По материалам on-line конференции

«Герменевтика боли: искусство трактовки и мастерство терапии»

в рамках Школы невролога (6 марта 2023 г., Москва)

Спикеры:

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

«Нейробиологические аспекты боли и нейрорегенерация»

Александр Витальевич Амелин — д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, руководитель отдела общей неврологии НИИ неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова

«Фармакологические направления лечения периферических нейропатий»

В мае 2017 г. была опубликована монография «Регенерация периферических нервов — от хирургии до новых терапевтических подходов, включая разработку биоматериалов и клеточной терапии», подготовленная коллективом португальских авторов из Университета Порту под редакцией Maurício A. С. [1]. Интерес мирового медицинского сообщества к проблеме восстановления периферических нервов после повреждения связан с тем, что несмотря на постоянное совершенствование методов микрохирургии и различных вариантов терапии, в этой области остается много нерешенных клинических вопросов.

ШВАННОВСКИЕ КЛЕТКИ — ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Периферическая нервная система демонстрирует более выраженную способность к регенерации

по сравнению с центральной нервной системой. Это свойство периферических нервов быстро восстанавливается после повреждения обусловлено пластичностью шванновских клеток (ШК) — глиальных клеток периферической нервной системы [2]. ШК дифференцируются из мультипотентных клеток нервного гребня. При рождении в периферических нервах начинается сортировка аксонов и миелинизация. Часть ШК устанавливает соотношение 1:1 с аксонами большого диаметра, многократно обвивая их, образуя толстую и компактную миелиновую оболочку. Миелинизирующие ШК обеспечивают быстрое проведение потенциалов действия за счет изоляции аксонов. Немиелинизирующие ШК связываются с аксонами малого диаметра, образуя пучки Ремака. Важными функциями ШК во взрослом состоянии также являются поддержание гомеостаза в нервной системе, трофическая поддержка и сохранение миелина [3].

РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ШВАННОВСКИХ КЛЕТОК ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Помимо своей основной роли в нормальной физиологии нервной системы, ключевой функцией ШК является репарация при многих патологических процессах — это следствие их удивительной пластичности [4]. После повреждения периферического нерва ШК способны переключаться на фенотип, подобный незрелой клетке, который запускает процесс восстановления.

Пластичность ШК изучалась на трансгенных животных, у которых была смоделирована ситуация повреждения периферических нервов в результате пореза или сдавливания. После повреждения нерва

высокоспециализированные ШК (миелинизирующие и немиелинизирующие), находящиеся в состоянии покоя, перепрограммируются в пролиферативные предшественники — ремонтные ШК, которые управляют всем процессом регенерации [5, 6]. Репрограммирование ШК в физиопатологических условиях чаще всего определяется как дедифференцировка. Однако, трансдифференцировка — более подходящий термин, так как репарационные ШК, помимо повторной экспрессии маркеров незрелых ШК, обладают совершенно другими свойствами [7]. Индуцированная повреждением конверсия зрелых ШК в клетки, способствующие регенерации, является активным явлением. Она включает изменение регуляции промиелини-

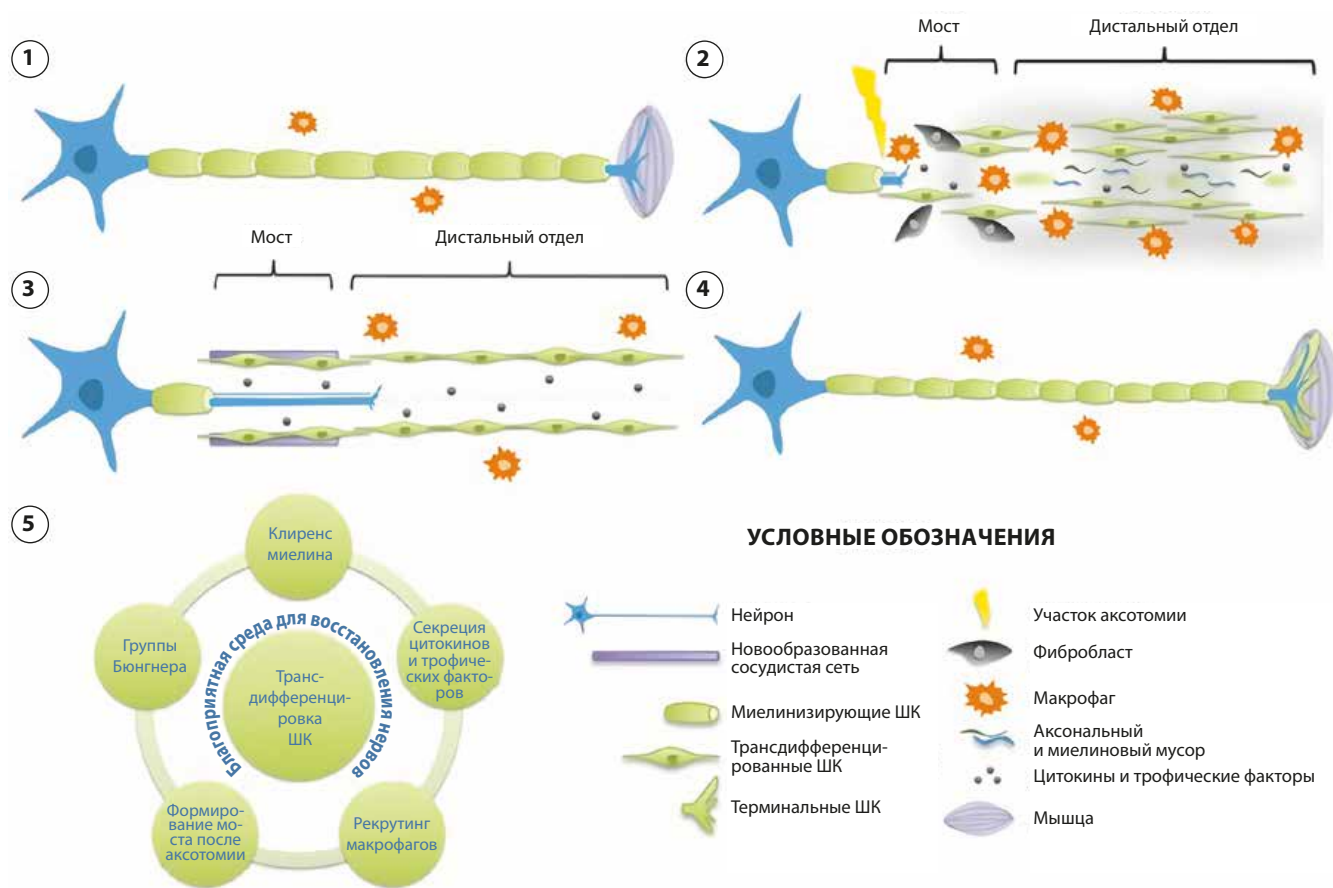


Рисунок 1. Схема реакции шванновских клеток на повреждение нерва* [9].

* (1) Схематическое изображение одного нейрона с миелинизирующими ШК и резидентными макрофагами. Для упрощения не показана базальная пластинка вокруг ШК. (2) После повреждения нерв дистальнее места повреждения дегенерирует и подвергается серии сложных многоклеточных и молекулярных событий, в которых ШК играют роль дирижера. ШК трансдифференцируются в клетки, способствующие репарации, создавая благоприятную среду для регенерации нервов. ШК подавляют промиелинизирующие гены и очищают миелиновые оболочки. Они пролиферируют, секретируют несколько провоспалительных цитокинов и трофических факторов, поддерживающих выживание и возобновление роста глии и нейронов. Аксональные и миелиновые обломки также фагоцитируются резидентными и происходящими из крови макрофагами, рекрутируемыми ШК. ШК взаимодействуют с фибробластами, чтобы построить мост между двумя культами нерва над местом поражения. (3) Новообразованная сосудистая сеть направляет ШК и растущие аксоны в место поражения. В дистальной культе ШК выстраиваются в тракты, называемые полосами Бюнгнера, чтобы обеспечить трофическую и физическую поддержку для повторного роста аксонов. (4) После регенерации аксонов трансдифференцированные ШК легко выходят из клеточного цикла, снова дифференцируются и ремиелинизируют аксоны, поддерживая полное функциональное восстановление. Однако новообразованные миелиновые оболочки в большинстве случаев короче и тоньше, чем можно было ожидать, исходя из диаметра аксонов. Специализированные терминальные ШК направляют реиннервацию, помогая аксонам находить пути к своим первоначальным мишеням.

зирующих генов, экспрессирующих транскрипционные факторы Egr-2 (Krox-20), POU3F1 (Oct-6), нулевой миеліновыи белок (MPZ) или основной миеліновыи белок (MBP), а также генов, повышающих регуляцию маркеров незрелых, дедифференцированных ШК, таких как c-Jun, низкоаффинный рецептор нейротрофина (p75NTR) или глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) [8]. То есть можно говорить о том, что после повреждения нерв подвергается серии сложных молекулярных событий, в которых ШК играют роль дирижера, организуя процесс восстановления волокна и вывод погибших клеток, способствуя росту аксонов и обеспечивая полный функциональный ремонт после повреждения (рис. 1) [9].

АЦЕТИХОЛИН СПОСОБСТВУЕТ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

В последние годы было проведено впечатляющее количество исследований, направленных на улучшение понимания структуры и функции холинергической системы, а также достигнут значительный прогресс в выяснении роли нейронального и ненейронального ацетилхолина (АХ) в патогенезе и лечении заболеваний человека. В 2022 г. под редакцией Dallanose С.І. был подготовлен тематический выпуск, посвященный последним научным достижениям в модуляции холинергической передачи сигналов, включающий двенадцать исследовательских работ и четыре обзора, что демонстрирует растущий интерес к этой области научного знания [10].

Три работы из этого выпуска посвящены исследованиям, связанным с передачей сигналов никотинового ацетилхолинового рецептора $\alpha 7$ (nAChR) [11–13]. Salazar Intriago M.S. и соавт. установили, что избирательная активация рецептора $\alpha 7$ может иметь значение для создания микроокружения, благоприятного для улучшения регенерации периферических нервов. Авторы наблюдали, что экспрессия рецепторов подтипа $\alpha 7$ значительно усиливается в ШК седалищного нерва крысы после периферической диссекции или в присутствии провоспалительного нейропептида брадикинина. Они продемонстрировали, что селективная активация $\alpha 7$ nAChR частичным агонистом ICH3 вызывает снижение экспрессии транскрипционного фактора c-Jun и повышение активности металлопротеиназ, необходимых для регенеративных процессов [11].

Воспаление является первой реакцией на повреждение нерва, и удаление клеточного и миелінового дегриса имеет первостепенное значение для предотвращения персистенции локального воспаления, которое может негативно повлиять на регенерацию нерва. АХ является одним из нейротрансмиттеров, участвующих в модуляции воспаления за счет активности его рецепторов, принадлежащих как к мускариновым, так и к никотиновым классам. Salazar Intriago M.S. и соавт. оценили экспрессию nAChR в седалищном нерве крысы, особенно в ШК, после повреждения периферического нерва. $\alpha 7$ nAChR отсутствуют в седалищном нерве в момент

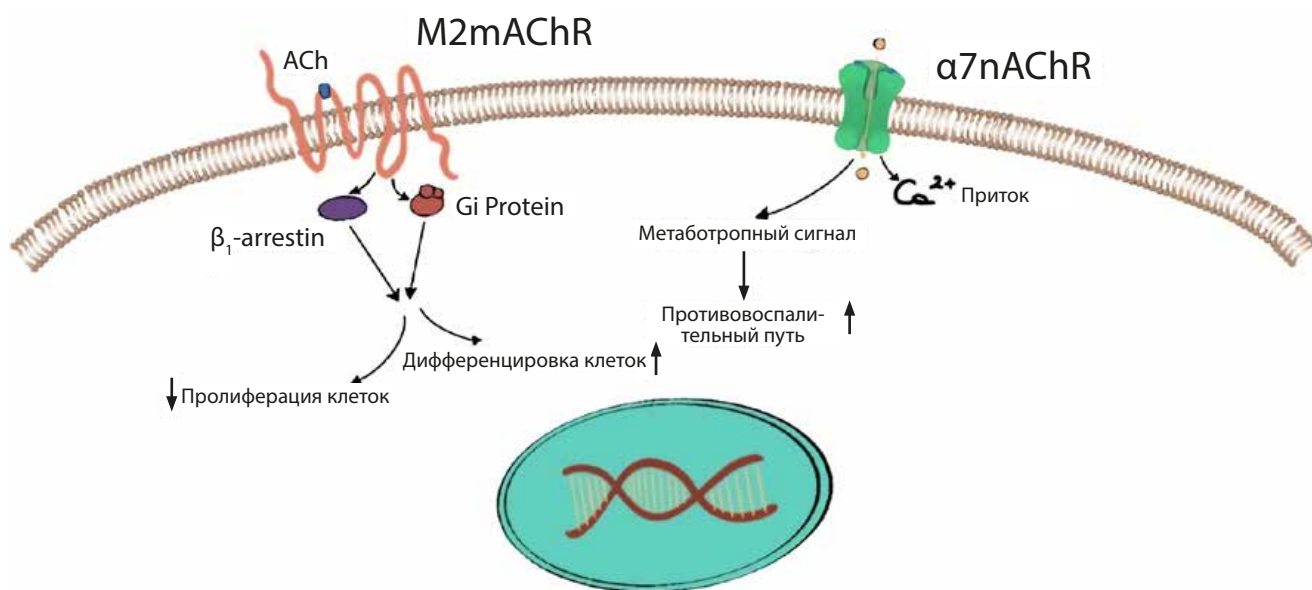


Рисунок 2. Схематическое представление эффектов, опосредованных мускариновыми рецепторами M2 и никотиновыми рецепторами $\alpha 7$, на шванновские клетки во время развития или после повреждения нерва соответственно* [14].

* Сигналы после активации рецептора M2 (M2 mAChR) ингибируют пролиферацию ШК и способствуют их дифференцировке. Никотиновые рецепторы $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR), экспрессируемые ШК после повреждения периферических волокон, способствуют модулированию противовоспалительного пути, тем самым восстанавливая клеточный гомеостаз.

рассечения, но их экспрессия значительно усиливается в ШК через 24 часа в культивируемых сегментах седалищного нерва или в присутствии провоспалительного нейрпептида брадикинина. Более того, было обнаружено, что активация $\alpha 7$ nAChR селективным частичным агонистом ICN3 вызывает снижение экспрессии c-Jun и повышение активности uPA, MMP2 и MMP9. Кроме того, обработка ICN3 ингибирует уровень экспрессии транскрипта IL-6, а также высвобождение цитокинов. Эти результаты свидетельствуют о том, что АХ, высвобождаемый регенерирующими аксонами или самими ШК, может активно действовать через активацию $\alpha 7$ nAChR противовоспалительной микросреды, которая способствует улучшению регенерации периферических нервов [11].

В обзоре Piovesana R. и соавт., опубликованном в журнале Biomedicines в 2023 г., были описаны новые роли холинергических рецепторов в развитии и пластичности ШК [14].

Взаимодействия между нейронами и глиальными клетками во время развития, взросления и болезни глубоко изучены. Среди молекул, опосредующих взаимодействия между нейронами и глиальными клетками, нейротрансмиттеры играют важную роль как в миелинизирующих, так и в немиелинизирующих глиальных клетках, являясь дополнительными факторами, регулирующими развитие и физиологию глиальных клеток. Piovesana R. и соавт. суммировали вклад основных рецепторов нейротрансмиттеров в регуляцию морфогенетических событий глиальных клеток, уделяя особое внимание роли ацетилхолиновых рецепторов в физиологии ШК. В частности, было показано, что мускариновый рецептор M2 влияет

на фенотип ШК, а никотиновый рецептор $\alpha 7$ оказывает влияние на модуляцию регенерации и воспаления периферических нервов (рис. 2) [14].

В целом эти результаты описывают центральную роль АХ и холинергических рецепторов в дифференцировке и пластичности ШК, предполагая, что они могут представлять собой цель для выявления новых фармакологических методов лечения с целью ускорения процесса регенерации и ингибирования центрального и периферического нейровоспаления [14, 15].

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НЕРВНОЙ ПЕРЕДАЧИ — ОСНОВА КОРРЕКЦИИ СЕНСОРНЫХ И ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЯХ

Поражения периферической нервной системы обусловлены широкой гетерогенной группой заболеваний, ключевым синдромом которых являются расстройства чувствительности, а также часто наблюдаются периферические парезы и болевые синдромы. Адекватный выбор лекарственных препаратов и немедикаментозных подходов к лечению гарантируют терапевтический успех у пациентов с патологией периферических нервов. Одним из направлений терапии этой категории пациентов является применение ингибиторов антихолинэстеразы, в частности препарата Нейромидин® (ипидакрин). Нейромидин® способствует восстановлению нервной ткани за счет увеличения концентрации АХ в периферической и центральной нервной системе. В результате увеличения концентрации АХ происходит активация рецепторов АХ на ШК, и, как следствие, возрастает

НЕЙРОМИДИН® — ПЛЕЙОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ

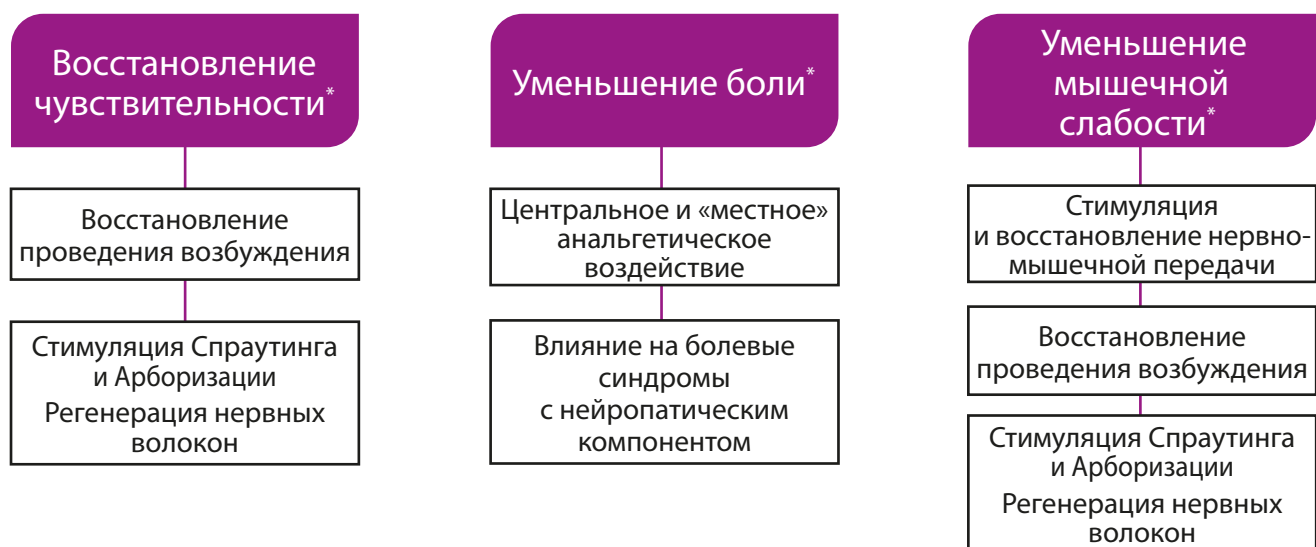


Рисунок 3. Плейотропный эффект Нейромидина® в составе комплексной терапии [17–19].

скорость прохождения нервного импульса по чувствительным и двигательным волокнам, стимулируется ремиелинизация. На фоне применения Нейромидина® увеличивается скорость синтеза нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста нейронов (NGF), что влечет за собой стимуляцию регенерации нервных волокон, отрастание новых ветвей от аксонов (спраутинг) и разрастание новых ветвей дендритов нейронов [11, 16, 17]. На основании анализа данных исследований и клинических наблюдений можно констатировать факт плейотропного действия Нейромидина® при повреждении структур нервной системы различной этиологии (рис. 3) [17–19].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОМИДИНА® ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЯХ С РАССТРОЙСТВОМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Расстройства чувствительности — наиболее распространенный синдром при периферических нейропатиях, который, наряду с нейропатическим болевым синдромом, свидетельствует о повреждении нервного волокна [20]. Восстановление чувствительности в сочетании с улучшением проводимости по чувствительным волокнам свидетельствует о процессах регенерации в периферической нервной системе.

В исследовании профессора Живолупова С. А. наблюдалось значимое уменьшение чувствительных расстройств у пациентов с дискогенной радикулопатией и ускорение проведения нервного импульса по сенсорным волокнам на фоне комплексной терапии, включавшей Нейромидин® [21].

Дзяк Л. А. и Ромейко Д. И. в своих исследованиях показали улучшение вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности у пациентов с диабетической полинейропатией на фоне применения Нейромидина® в составе комплексного лечения [22; 23]. Наряду с этим, в исследовании Ромейко Д. И. было отчетливо показано преимущество в достижении более выраженного клинического эффекта ступенчатой схемы назначения Нейромидина®: 15 мг/мл в/м в течение 10 дней, затем таб. 20 мг 3 раза в день до 2 месяцев.

В экспериментальном исследовании Бахтеевой Е. В. изучалось влияние ипидакрина на нервную передачу по срединному нерву в условиях искусственной компрессии. Была показана большая восприимчивость к препарату именно сенсорных волокон срединного нерва, что выражалось в увеличении амплитуды ответа и скорости проведения импульса (СПИ) по сенсорным волокнам [24]. Аналогичные результаты получены в исследовании фокальных нейропатий проф. В. А. Широкова, где на фоне применения Нейромидина® получена выраженная положительная динамика купирования синдромов заболевания (онемение, болевой синдром) и улучшение показателей ЭНМГ, в первую очередь по сенсорным волокнам [25].

В работе Живолупова С. А. и соавт. (2010) [26] оценивалось влияние Нейромидина® на модуляцию регенерации периферических нервов при их травматических поражениях. В группе пациентов, получавших Нейромидин®, к 30-му дню терапии достоверно уменьшились выраженность пареза, болевого и тревожного синдромов, выросли амплитуда М-ответа и СПИ по пораженным нервам ($p < 0,05$) (рис. 4).

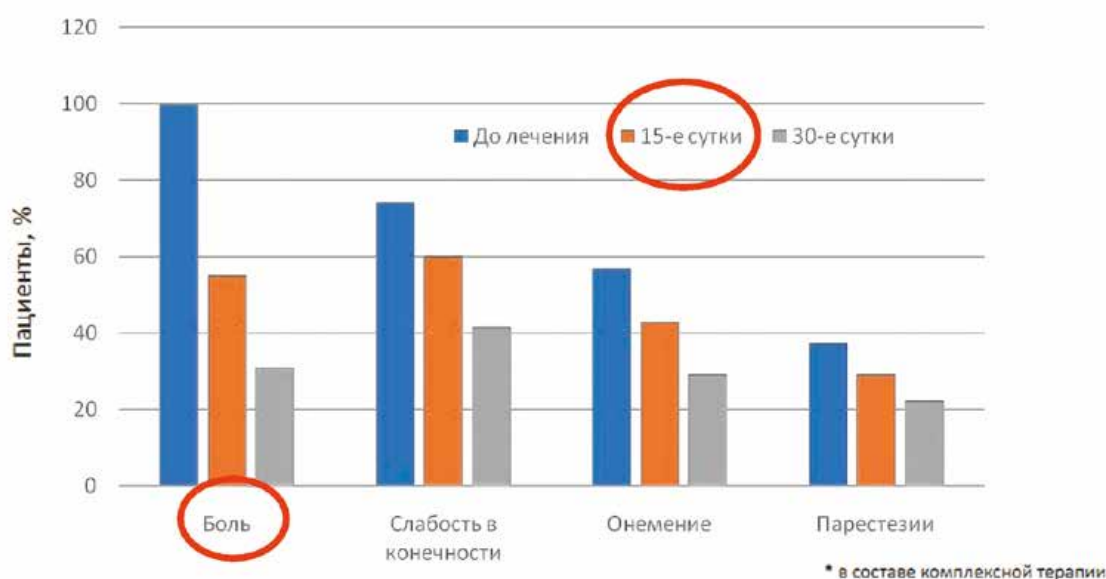


Рисунок 4. Положительная динамика клинических симптомов при приеме Нейромидина® у пациентов с поражением периферических нервов [21].

По данным магнитной диагностики и оценке соматосенсорных вызванных потенциалов достоверно сократилось время центрального моторного и сенсорного проведения ($p < 0,05$). Полученные данные подтвердили стимулирующее влияние Нейромидина® на нейропластичность, как на периферическом, так и на центральном уровне [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-биологические исследования холинергической системы подтверждают ее ключевую роль в регуляции всех процессов, которые имеют место

в работе центральной и периферической нервной системы в норме и при патологии. И на сегодняшний день особое внимание уделяется биоактивным соединениям, способным влиять на холинергическую передачу, чтобы обогатить репертуар терапевтических возможностей современной медицины. Антихолинэстеразный препарат Нейромидин® обладает уникальным механизмом действия и отвечает всем требованиям клинической эффективности и безопасности, чтобы занять достойное место в алгоритмах эффективной фармакотерапии у пациентов с поражениями периферической и центральной нервной системы различной этиологии.

СТУПЕНЧАТАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОМИДИНОМ®^{1*}

ИНИЦИИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Р-р для инъекций 15 мг:

- 15 мг 1 раз в сутки в/м
- курс 10 дней



ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Таб 20 мг:

- 20 мг 3 раза в день
- Курс до 2 месяцев



- Терапевтическое действие развивается быстрее и выражено сильнее^{2,3}
- Более быстрая и полная абсорбция препарата^{2,3}

При необходимости курс терапии можно повторить несколько раз с перерывом 1-2 месяца

*Дозировка препарата и длительность лечения подбирается индивидуально, исходя из степени тяжести заболевания.

1. ИМП Нейромидин таб 20 мг 20.01.2022 ИМП Нейромидин р-р 5 и 15 мг/мл от 31.01.2022
2. Курс лекций по фармакологии в 2-х томах: Том I; Пособие / М.Р. Конорев, И.И. Крапиво, Д.А. Рождественский. – Витебск: ВГМУ, 2019. – 180 с.
3. Rang, H.P. Pharmacology / H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. – Churchill Livingstone, 8th Edition. – 2015.

Литература

1. Peripheral Nerve Regeneration — From Surgery to New Therapeutic Approaches Including Biomaterials and Cell-Based Therapies Development. Academic Editor — Ana Colette Maurício, 2017, p. 224. doi:10.5772/65612
2. Jessen K.R., Mirsky R., Lloyd A.C. (2015). Schwann cells: development and role in nerve repair. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 7: a020487. 10.1101/cshperspect.a020487.
3. Jessen K.R., Mirsky R. (2005). The origin and development of glial cells in peripheral nerves. Nat. Rev. Neurosci. 6, 671–682.
4. Zochodne D.W. (2008). Neurobiology of Peripheral Nerve Regeneration. Cambridge: Cambridge University Press.
5. Chen Z.-L., Yu W.-M., Strickland S. (2007). Peripheral Regeneration. Annu. Rev. Neurosci. 30, 209–233.
6. Jessen K.R., Mirsky R. (2016). The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. J. Physiol. 594, 3521–3531.
7. Arthur-Farraj P.J., Latouche M., Wilton D.K., Quintes S., Chabrol E., Banerjee A., et al. (2012). c-Jun reprograms Schwann cells of injured nerves to generate a repair cell essential for regeneration. Neuron 75, 633–647.
8. Jessen K.R., Mirsky R. (2008). Negative regulation of myelination: relevance for development, injury, and demyelinating disease. Glia 56, 1552–1565.
9. Boerboom A., Dion V., Chariot A., Franzen R. (2017) Molecular Mechanisms Involved in Schwann Cell Plasticity. Front Mol Neurosci. 2017; 10: 38.
10. Dallanoc CI. Recent Advances in the Modulation of Cholinergic Signaling. doi: 10.3390/molecules27185971
11. Salazar Intriago, M. S.; Piovesana, R.; Matera, A.; Taggi, M.; Canipari, R.; Fabrizi, C.; Papotto, C.; Matera, C.; De Amici, M.; Dallanoc, C.; et al. The Mechanisms Mediated by $\alpha 7$ Acetylcholine Nicotinic Receptors May Contribute to Peripheral Nerve Regeneration. Molecules 2021, 26, 7668.
12. Navarro, E.; Norden, D. M.; Trojanowski, P. J.; Godbout, J. P.; López, M. G. Central Activation of Alpha7 Nicotinic Signaling Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation and Sickness Behavior in Adult but Not in Aged Animals. Molecules 2021, 26, 2107.
13. Duarte, Y.; Rojas, M.; Canan, J.; Pérez, E. G.; González-Nilo, F.; García-Colunga, J. Different Classes of Antidepressants Inhibit the Rat $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor by Interacting within the Ion Channel: A Functional and Structural Study. Molecules 2021, 26, 998.
14. Piovesana R., Reid Adam J., Tata A.M. Emerging Roles of Cholinergic Receptors in Schwann Cell Development and Plasticity. Biomedicines 2023, 11 (1), 41; https://doi.org/10.3390/biomedicines11010041
15. Kume, T.; Takada-Takatori, Y. Nicotinic Acetylcholine receptor signaling: Roles in neuroprotection. In Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling in Neuroprotection; Akaike, A., Shimohama, S., Misu, Y., Eds.; Springer Nature: Singapore, 2018; Chapter 4.
16. Verdiyev EE, Allakhverdiev ES, Maksimov GV (2016) Study of the Peripheral Nerve Fibers Myelin Structure Changes during Activation of Schwann Cell Acetylcholine Receptors. PLoS ONE 11 (7).
17. Нейромидин в клинической практике / Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С., Максимова М.Ю., Маркин С.П., Самарцев И.Н., Санадзе А.Г., Строков И.А. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016.
18. Камчатнов П.Р. и соавт. Применение ипидакрина у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы. РМЖ. 2018. № 12 (I). С. 44–48.
19. Строков И. А., Захаров В. В., Головачева В. А., Бранд П. Я. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013;113 (6):91–98.
20. Жулев Н. М. Невропатии: руководство для врачей. СПб: Издательский дом Спбмапо 2005; 416.
21. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий / С. А. Живолупов, М. Н. Воробьева, И. Н. Самарцев, Н. А. Рашидов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2014. — Т. 114, № 8. — С. 25–31
22. Дзяк Л. А., Шульга А. Н., Цуркаленко Е. С. Эффективность применения нейромидина в лечении диабетической полинейропатии // Украинский вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, № 2. — С. 135–138
23. Ромейко Д. И. с соавт. Эффективность применения Нейромидина® в терапии диабетической дистальной полинейропатии. Медицинские новости. — 2009 — № 6. — С. 82–85
24. Влияние ипидакрина (нейромидин) на электронейромиографические показатели в условиях искусственной компрессии (клинико-инструментальное исследование) / Е. В. Бахтерева, В. А. Широков, Е. Л. Лейдерман [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2017. — Т. 117, № 1. — С. 25–28.
25. Широков, В. А. Фокальные нейропатии: новые возможности лекарственной терапии / В. А. Широков, Е. В. Бахтерева, Е. Л. Лейдерман // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2011. — Т. 111, № 6. — С. 49–52
26. Живолупов С. А. и соавт. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. Журнал неврологии и психиатрии. 2010, № 3, с. 25–30.

Кетопрофен лизиновая соль. Новый подход к управлению болью

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

Кетопрофен в форме лизиновой соли включен в Клинические рекомендации по рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов» [1].

Боль — клинический симптом многих острых патологических состояний, травм и хронических заболеваний, снижающий качество жизни и негативно влияющий на трудоспособность и социальную активность пациентов. Лечение боли относится к числу первоочередных задач медицинской помощи. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — универсальный инструмент, используемый в клинической практике для купирования острого и хронического болевого синдрома. В 2015 г. группой ведущих российских экспертов были разработаны Рекомендации по рациональному использованию НПВП, включающие алгоритм индивидуального назначения этих препаратов с учетом наличия факторов риска со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). В 2017 г. Рекомендации были обновлены и дополнены с учетом новых данных, которые расширили представления об эффективности и безопасности различных представителей этой группы лекарственных средств [1].

Современная концепция эффективного и безопасного использования НПВП направлена на снижение риска лекарственных осложнений на фоне терапии основного заболевания. В рамках этой концепции инновационная молекула кетопрофен лизиновая соль (ОКИ) заслуживает особого внимания. По данным клинических и популяционных исследований, кетопрофен в соединении с аминокислотой лизин характеризуется оптимальным соотношением анальгетической и противовоспалительной эффективности, высокой скоростью обезболивания, а также благоприятным профилем безопасности с функцией гастропротекции, что выгодно отличает его от обычного кетопрофена и других представителей группы НПВП [7, 8, 19, 20].

Показания для назначения НПВП в качестве средства для контроля боли [1]:

- Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани: остеоартрит, неспецифическая боль в спине, ревматоидный артрит, спондилоартриты, подагра и другие метаболические артропатии, локальное воспаление мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит) и др.
- Травмы и иные состояния, сопровождающиеся болью, вызванной повреждением или острым воспалением, в частности, при стоматологических заболеваниях

- Послеоперационная боль
- Почечная и билиарная колика
- Головная боль напряжения и мигрень
- Онкологические заболевания (как компонент паллиативной обезболивающей терапии)

- Гинекологические заболевания, дисменорея

Эффективность различных НПВП при использовании в средних и высоких терапевтических дозах не отличается. Это подтверждают данные многочисленных рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивалось анальгетическое и противовоспалительное действие неселективных и селективных НПВП при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [2–4]. И поэтому анализ преимуществ каждого представителя класса НПВП позволяет сделать правильный выбор в назначении индивидуальной схемы фармакотерапии для пациента, нуждающегося в обезболивании.

Механизм действия кетопрофена.

Преимущества лизиновой соли кетопрофена

Основным механизмом анальгетического и противовоспалительного действия кетопрофена является

Кетопрофен блокирует все пути воспаления



Рисунок 1. Механизм противовоспалительного и обезболивающего действия кетопрофена [5, 6].

ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1; ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2; ЛОГ — липоксигеназа.

ся неселективное ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ), уменьшающее образование простагландина E2 (ПГЕ2) (рис. 1). Также ингибирующее влияние кетопрофена направлено на липоксигеназный метаболический путь каскада арахидоновой кислоты [5], что приводит к снижению синтеза лейкотриенов. Кетопрофен обладает антибрадикининовой активностью (брадикинин — один из вазоактивных агентов, понижающий порог болевой чувствительности, который также рассматривается как одно из звеньев патогенеза головной боли при мигрени). Под влиянием кетопрофена наблюдается стабилизация мембран лизосом, препятствующая выходу лизосомальных гидролаз, повреждающих ткани; тормозится активность нейтрофилов [5]. Важным является тот факт, что кетопрофен блокирует ПГЕ2 не только на периферии, но и в ЦНС, обеспечивая центральный и периферический механизм обезболивания [6]. Жаропонижающее действие препарата обусловлено угнетением ПГЕ2 в тепловом центре гипоталамуса.

В результате соединения обычного кислотного кетопрофена с аминокислотой лизин образуется кетопрофен лизиновая соль (КЛС) — инновационная молекула с улучшенными свойствами. В сравнении с обычным кетопрофеном, КЛС обладает гораздо более выраженной липофильностью и гидрофильностью, поэтому в 4 раза быстрее всасывается и достигает C_{max} . В частности, после перорального приема КЛС наблюдалось более быстрое и полное всасывание молекулы с высокой пиковой концентрацией в плазме, достигаемой через 15 мин, по сравнению

с 60 мин после введения кетопрофена [22]. Кроме того, улучшенная растворимость, а также биодоступность КЛС имеет особое преимущество в снижении токсичности молекулы для ЖКТ. Присоединение лизина дает молекуле большую липофильность и гидрофильность, а значит и более быстрое и полное всасывание в ткани и проникновение в очаг воспаления. Если суммировать вышеизложенные тезисы, то присоединение лизина к молекуле кетопрофена дает молекуле следующие эффекты:

- Лучшую всасываемость в ЖКТ, а значит более быстрое действие;
- Гастропротективный эффект;
- Улучшенное проникновение в очаг воспаления.

КЛС быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и определяется в спинномозговой жидкости через 15 минут, что благоприятно сказывается на скорости анальгезии, демонстрируя сочетание центрального и периферического механизмов обезболивающего действия [23]. Кроме того, существенно повышается профиль безопасности препарата.

Оптимальный баланс анальгетической и противовоспалительной эффективности кетопрофена с точки зрения доказательной медицины

В 2019 г. были опубликованы результаты Международного консенсуса ведущих экспертов по лечению боли из Италии, США, Швейцарии, Испании, Франции и Германии — «На пути к эффективному и безопасному лечению воспалительной боли» (Towards

Кетопрофен обладает наилучшим соотношением противовоспалительной и анальгетической активности

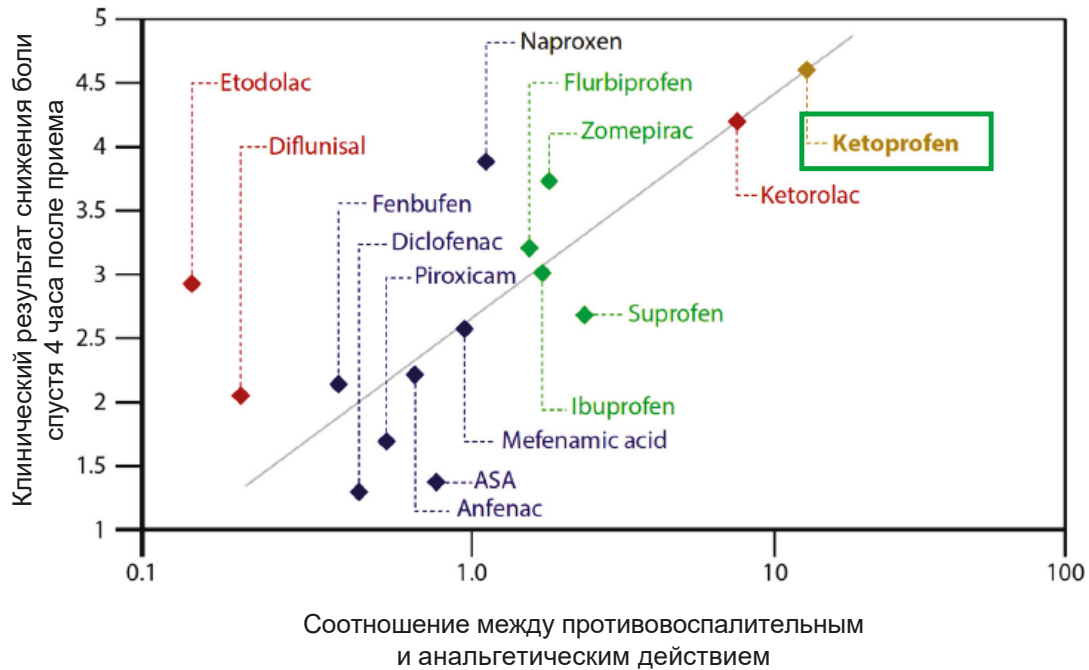


Рисунок 2. Кетопрофен обладает наилучшим соотношением противовоспалительной и анальгетической активности [8].

an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus) [7]. Международная группа экспертов провела независимый качественный систематический поиск литературы с использованием MEDLINE, EMBASE и Кокрейновского центрального регистра контролируемых исследований, получив достоверные доказательства следующего клинического факта — не все НПВП имеют одинаковый профиль эффективности и безопасности. Еще в 1991 г. McCormack K. и Brune K. Сравни-

вали клиническую анальгетическую эффективность и противовоспалительную активность различных НПВП [8]. В этом исследовании были получены следующие результаты — кетопрофен обладает наилучшим соотношением противовоспалительной и анальгетической активности по сравнению с другими НПВП (рис. 2).

Данные, полученные McCormack K. и Brune K. [8], были подтверждены метаанализом, в который включили 13 рандомизированных контролируемых

Кетопрофен показал самый низкий риск ишемического инсульта в исследовании SOS

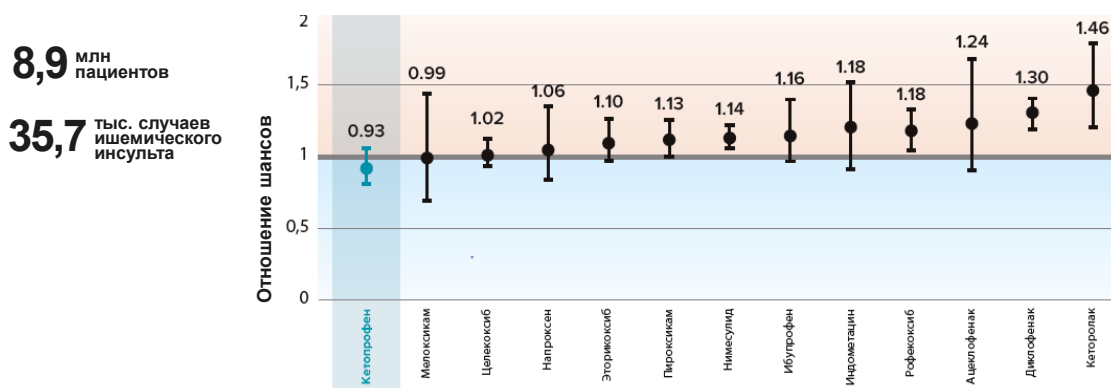


Рисунок 3. Кетопрофен показал самый низкий риск ишемического инсульта в исследовании SOS [19].

Профиль гастробезопасности кетопрофена лучше даже в сравнении с селективными НПВП

ОБЩЕНАЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В ФИНЛЯНДИИ (N = 9191)

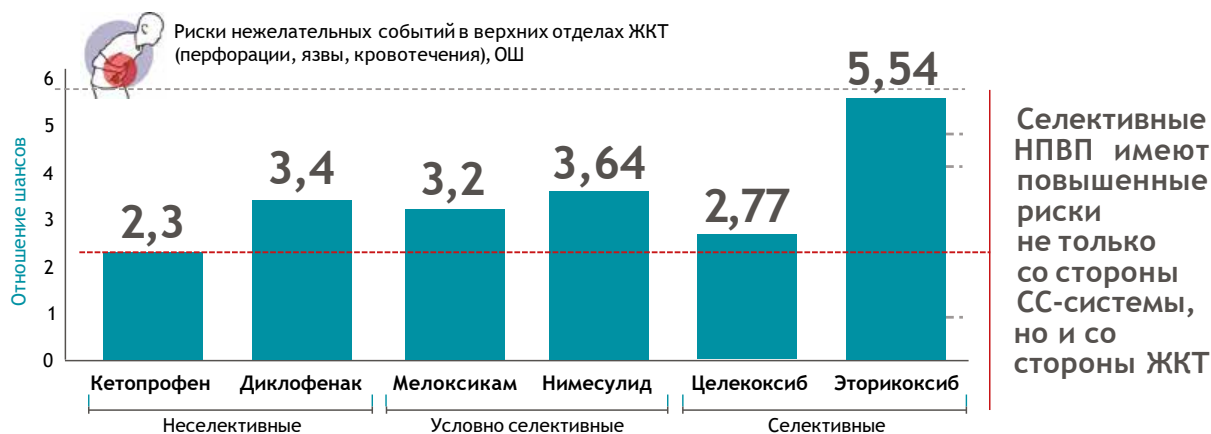


Рисунок 4. Профиль гастробезопасности кетопрофена [20].

исследования [9]. Коллектив авторов метаанализа, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L. и Vagnasco M., привели достоверные доказательства того, что эффективность кетопрофена в облегчении умеренной и сильной боли была значительно выше по сравнению с пациентами, принимавшими ибупрофен и/или диклофенак [9]. Было доказано, что у пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями, такими как остеоартрит и ревматоидный артрит, анальгетическая эффективность перорального приема кетопрофена превышает таковую для напроксена и ацетилсалициловой кислоты [9]. В метаанализе Atzeni F. и соавт. 2021 года было также доказано, что кетопрофен оказался более эффективным в лечении ревматоидного артрита, чем ибупрофен [24]. В сравнительном многоцентровом исследовании по оценке эффективности и переносимости кетопрофена и диклофенака натрия у пациентов с острыми ревматическими и травматическими состояниями было продемонстрировано уменьшение болевой симптоматики, при этом полное устранение боли наблюдалось у 25 % пациентов, получавших кетопрофен, и у 10 % пациентов, получавших диклофенак [10]. В многоцентровом двойном слепом исследовании Robbins D. и соавт. с участием 165 пациентов со спортивной травмой было проведено сравнение анальгетической эффективности недели лечения кетопрофеном (50 мг два раза в сутки per os) и ибупрофеном (600 мг два раза в сутки per os). В нем было показано, что ослабление боли на 50 % было достигнуто быстрее и у большей части пациентов, получавших кетопрофен (76 % против 58 %; $p < 0,05$) [11].

Кроме того, в четырех исследованиях [11–14] было также обнаружено, что кетопрофен начинает действовать раньше ибупрофена и диклофенака. В частности, в исследовании Cherubino и соавт. [12] было показано статистически значимое различие начала анальгетического эффекта кетопрофена и диклофенака.

На основании метаанализа 13 рандомизированных исследований был сделан вывод, что кетопрофен эффективнее диклофенака и ибупрофена и врачам следует принимать это во внимание при выборе НПВП [9].

Профиль безопасности кетопрофена

В 2012 г. были опубликованы результаты масштабного исследования безопасности традиционных НПВП и коксибов с точки зрения наличия факторов риска со стороны ССС и ЖКТ — Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs Final Report Summary, которое финансировалось Европейской комиссией [19]. Было проанализировано 8,9 млн историй болезней пациентов и выявлено 35,7 тыс случаев ишемического инсульта. Кетопрофен продемонстрировал самый низкий риск ишемического инсульта в этом исследовании, которое получило название SOS (рис. 3) [19].

В 2000–2004 гг. Helin-Salmivaara A. и соавт. [20] провели среди жителей Финляндии амбулаторное общенациональное исследование «случай-контроль» на основе данных регистров. Случаи с патологическими явлениями в верхних отделах ЖКТ ($n = 9191$) были взяты из Регистра выписок из больницы и индивидуально сопоставлены с контрольной группой.

пой ($n = 41780$) из Регистра населения. Целью этой работы было изучение риска неблагоприятных событий со стороны ЖКТ на фоне применения различных НПВП. Полученные результаты продемонстрировали превосходящую безопасность неселективных НПВП над селективными в плане безопасности ЖКТ. А профиль гастробезопасности кетопрофена оказался лучшим среди всех представителей НПВП с различной степенью селективности к обеим изоформам ЦОГ (рис. 4) [20].

При применении кетопрофена в форме лизиновой соли профиль безопасности препарата имеет тенденцию к улучшению по сравнению с обычным кетопрофеном и даже демонстрирует гастропротективные свойства, подтвержденные в специальном исследовании на экспериментальной модели гастрита (клетки желудка, обработанные этанолом), проведенном Cimini A. и соавт. в 2014 г. [21]. В исследовании тех же авторов 2017 года эти данные были дополнены: присутствие лизина в КЛС определяло значительное увеличение жизнеспособности клеток, противодействующее эффектам этанола, в то время как ибупрофен ухудшал эффекты этанола, еще больше повреждая слизистую. Полученные данные свидетельствуют о гастропротективном действии L-лизина на целостность слизистой оболочки желудка. Такие свойства препарата предпочтительны при длительной противовоспалительной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями суставов и позвоночника.

Преимущества лизиновой соли кетопрофена в инновационной лекарственной форме

В России КЛС представлен в различных лекарственных формах и известен под торговой маркой ОКИ АКТ производства итальянской фармкомпании Dompe — разработчика молекулы КЛС.

В конце 2021 г. в арсенале российских врачей появилась инновационная лекарственная форма лизиновой соли кетопрофена ОКИ АКТ — гранулы для приема без воды. Это единственный в России НПВП в таком формате [15]. 26 августа 2022 г. Минздравом РФ утверждена обновленная инструкция ОКИ АКТ с расширенным списком показаний к применению: скелетно-мышечная боль, альгодисменорея, зубная боль, в новую редакцию добавлены головная боль и невралгии различного генеза [16]. Новые показания значительно расширяют сферу назначения препарата, так как согласно данным ВОЗ, головную боль, которая нуждается в фармакотерапевтическом купировании, в течение года испытывают до 75 % взрослых [17]. ОКИ АКТ входит в российские и международные рекомендации; доза 25 мг является оптимальной для лечения головной боли напряжения [25, 26].

Благодаря инновационной формуле микрогранулы ОКИ АКТ растворяются во рту слюной и всасываются, достигая терапевтической концентрации в плазме крови через 5 минут, обеспечивая практически молниеносный обезболивающий эффект [18]. Именно по скорости обезболивания пациент оценивает эффективность препарата. Преимуществом новой формы лекарственного средства является мятно-цитрусовый вкус, что способствует формированию у пациентов принципиально нового подхода к управлению болью.

Новая форма препарата — гранулы, растворяющиеся во рту (ОКИ АКТ), открывает дополнительные возможности для терапии различных болевых синдромов. Это КЛС в дозировке 40 мг (соответствует 25 мг обычного кетопрофена). По данным Rapera A. E. и соавт., кетопрофен в низкой дозе 25 мг демонстрирует более высокую эффективность, чем ибупрофен в дозировке 400 мг [18]. Данная форма представляет особый интерес из-за максимально быстрой доставки лекарственного средства к месту воспаления, т. к. путь активного вещества, растворяемого слюной, с одной стороны, сопоставим с сублингвальным, а с другой стороны — и с местным проникновением. Сочетание двух способов доставки является несомненным преимуществом для повышения эффективности терапии. ОКИ АКТ разработан для эпизодического приема и хорошо подходит для пациентов, ведущих активный образ жизни. А возможность принять препарат без воды в любое время, чтобы за 5 минут купировать боль — это новый шаг в индивидуальном управлении болью.

Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Копенкин С.С., Лиля А.М., Лапина Т.Л. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (прил. 1), с.1-29.
2. Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J.* 2012;6:6-20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
3. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD000396.
4. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67(3):323-9.
5. Walker JL. Interrelationships of SRS-A production and arachidonic acid metabolism in human lung tissue // *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 1980; 6: 115-9.
6. Diaz-Reval MI, Ventura-Martinez R, Deciga-Campos M, Terron JA, Cabre F, Lopez-Munoz FJ. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen // *Eur J Pharmacol* 2004; 483: 241-8.
7. Varrassi G, Alon E, Bagnasco M, Lanata L, Mayoral-Rojals V, Paladini A, Pergolizzi JV, Perrot S, Scarpignato C, Tölle T. Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus. *Adv Ther.* 2019 Oct;36(10):2618-2637.
8. McCormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A survey of their analgesic efficacy. *Drugs.* 1991;41(4):533-547.
9. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:731-738.

10. Jokhio IA, Siddiqui KA, Waraich T, Abbas M, Ali A: Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions // *J Pak Med Assoc* 1998; 48: 373–6
11. Robbins D, Taylor MAH, Brown MD, McIlwain H. Ketoprofen versus ibuprofen for acute sports injuries: are there differences between nonsteroidal anti-inflammatory drugs? // *Curr Ther Res* 1990; 48: 780–9.
12. Cherubino P. Effetto antalgicoacuto ketoprofene sale lisinagranulato in bustine verso diclofenac sodicocompresse e placebo in pazienti affetti da lombalgia acuta di origine artrosica non traumatica. Studio in doppio cieco // *Data on file Report KSB0194* 1997.
13. Mehlisch DR. Ketoprofen, ibuprofen and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind crossover comparison // *Clin Pharmacol* 1988; 28: S29–33.
14. Saxena RP, Saxena U. A comparative trial of ketoprofen and ibuprofen in patients with rheumatic disease // *Curr Med Res Opin* 1978; 5: 484–8.
15. <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx>, дата доступа 07.09.2023
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОКИ АКТ.
17. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>.
18. Panerai AE, Lanata L, Ferrari M, et al. A new ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules. *Trends Med* 2012; 12(4):159–167.
19. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs Final Report Summary - European Commission – Community Research and Development Information Service https://cordis.europa.eu/result/rcn/54210_en.html
20. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos JM, Vesalainen R, Klaukka T, Huupponen R. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol.* 2007 Aug;42(8):923–32.
21. Cimini A., Brandolini L., Gentile R. et al. Gastroprotective effects of L-lysine salification of ketoprofen in ethanol-injured gastric mucosa. *J Cell Physiol.* 2015 Apr;230(4):813–20.
22. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo.* 2010;62(3):172–188.
23. Netter P. et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29(3) 319–321.
24. Atzeni, F., Masala, I.F., Bagnasco, M. et al. Comparison of Efficacy of Ketoprofen and Ibuprofen in Treating Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther* 10, 577–588 (2021).
25. Bendtsen L. et al.; *European Journal of neurology* 2010; 17: 1318–1325.
26. МЗ РФ Клинические рекомендации «Головная боль напряжения». КР162. 2021.

ОКИ

Кетопрофен лизиновая соль

ВЫРАЖЕННЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ¹

ХОРОШО ПЕРЕНОСИТСЯ²

Для симптоматического лечения воспалительных процессов различного генеза, сопровождающихся болью^{3,5}



С 6 до 14 лет и пожилым по ½ саше, с 14 лет по 1 саше 1-3 раза в день во время еды³



1-3 пакетика в день взрослым (пожилым рекомендован 1 пакетик в день). Содержимое пакетика высыпать прямо на язык⁵

www.oki-act.ru



5 ожидаемый эффект через **минут**^{4,5}

РАСТВОРЯЕТСЯ ВО РТУ БЕЗ ВОДЫ⁵

Для сотрудников здравоохранения. Мапаге Pain Осень 2023-1, N010598/02, ЛП-006536.

1. Panerai A.E. Trends Med 2011; 11(4):163-177. 2. Каратеев А.Е. Эффективная фармакотерапия, 2013 (47), с.46-532. 3. ИМП ЛП ОКИ гранулы. 4. Panerai A.E, et al. Trends Med 2012; 12(4):159-167. 5. ИМП ЛП ОКИ АКТ.



www.cscpharma.ru



Нейромидин®

возвращает радость прикосновений

Способствует восстановлению чувствительности при различных нейропатиях^{1-4*}

Ступенчатая терапия, 2 месяца^{1**}

Первые 10 дней
15 мг/мл 1 р/д



Затем до 2 месяцев
Табл. 20 мг 3 р/д



* В составе комплексного лечения.

** Дозировка и длительность курса лечения подбираются индивидуально в зависимости от тяжести заболевания.

1. Дзяк Л.А. с соавт. // Український вісник психоневрології. - 2007. - Т. 15. - № 2. - С. 135-138. 2. Ромейко Д.И. с соавт. // Медицинские новости. - 2009. - № 6. - С. 82-85. 3. Живолупов С.А. с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - Т. 114. - № 8. - С. 25-31. 4. ИМП Нейромидин® табл. 20 мг от 20.01.2022; ИМП Нейромидин® р-р 5 и 15 мг/мл от 31.01.2022.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
RUNEU2426 от 28.08.2023

СОЗДАНО OLAINFARM

ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

Ознакомьтесь
с инструкцией
по применению

