

УДК 615.035.1
DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-17-22ШИФР 14.03.06
СПЕЦИАЛЬНОСТЬ Фармакология, клиническая фармакология

Анальгетический потенциал агонистов пуриновых рецепторов и витаминов группы В в лечении диабетической полинейропатии

* О. А. Демидова, Е. В. Ших

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме. Проанализированы эффективность и безопасность агонистов пуриновых рецепторов у пациентов с хронической болью. Проведен обзор данных о клиническом применении пуриновой анальгезии в купировании болевого синдрома. Научно обосновано использование пуриновой анальгезии для лечения пациентов с хронической нейропатической болью. Подробно описаны центральные механизмы агонистов пуриновых рецепторов и их анальгетическая активность. Показано, что агонисты пуриновых рецепторов отличаются сильным анальгетическим действием, узким спектром побочных эффектов и, воздействуя на пуринергический регуляторный механизм, эффективно купируют нейропатическую боль. Рассмотрены механизмы анальгетического эффекта витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}), обладающих собственным анальгетическим потенциалом, что имеет важное значение в фармакотерапии полинейропатий. Отмечается, что при диабетической полинейропатии назначение витаминов группы В патогенетически обосновано, при этом подчеркивается, что комбинация витаминов группы В более эффективна, чем монотерапия.

Ключевые слова: агонисты пуриновых рецепторов; нейропатическая боль; анальгетический эффект; диабетическая полинейропатия; витамины группы В

Для цитирования: Демидова ОА, Ших ЕВ. Анальгетический потенциал агонистов пуриновых рецепторов и витаминов группы В в лечении диабетической полинейропатии. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2018; 8(1): 17–22. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-17-22

* **Контактное лицо:** Демидова Ольга Александровна; olga.demidova25@mail.ru

Analgesic Potential of Purine Receptor Agonists and B Vitamins in the Treatment of Diabetic Polyneuropathy

* O. A. Demidova, E. V. Shikh

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation;
8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The efficacy and safety of purine receptor agonists in patients with chronic pain have been analysed. The data on the clinical application of purine analgesia in the management of pain syndrome are reviewed. The use of purine analgesia for the treatment of patients with chronic neuropathic pain is scientifically justified. The central mechanisms of purine receptor agonists and their analgesic activity are described in detail. It has been shown that purine receptor agonists have a strong analgesic effect and a narrow range of side effects, and they effectively relieve neuropathic pain by influencing the purinergic regulatory mechanism. The mechanisms of the analgesic effect of B vitamins (B_1 , B_6 , B_{12}) that have their own analgesic potential are considered — which is of great importance in the pharmacotherapy of polyneuropathies. It should be noted that the prescription of B vitamins is pathogenetically justified in diabetic polyneuropathy, and a combination of B vitamins is more efficacious than a monotherapy.

Key words: purine receptor agonists; neuropathic pain; analgesic effect; diabetic polyneuropathy; B vitamins

For citation: Demidova OA, Shikh EV. Analgesic Potential of Purine Receptor Agonists and B Vitamins in the Treatment of Diabetic Polyneuropathy. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2018; 8(1): 17–22. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-17-22

* **Contact person:** Demidova Olga Aleksandrovna; olga.demidova25@mail.ru

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является осложнением сахарного диабета (СД), при котором нарушение обмена веществ приводит к поражению всех органов и систем организма. Ее распространенность прямо коррелирует с длительностью заболевания. Поздние сосудистые осложнения, такие как инсульт, инфаркт миокарда, макроангиопатии, нефропатии, нейропатии, ретинопатии, являются причиной сокращения продолжительности жизни пациентов с СД [1].

Полинейропатии представляют одно из тяжелых и распространенных неврологических осложнений соматических заболеваний, которые характеризуются повреждением множества периферических нервов. Следствием этого является развитие двигательных, чувствительных и вегетативно-трофических нарушений в различных сочетаниях в зависимости от этиологии и типа преимущественно пораженных нервных волокон. Частота нейропатии, которая диагностируется на основании различных симптомов, составляет примерно 25 %, а при проведении электронейромиографического исследования — 100 % у больных СД [2]. Опасность ДПН заключается в практически бессимптомном течении в начале ее появления. Клинические симптомы обнаруживаются по прошествии 5–10 лет с момента возникновения СД, и на протяжении этого времени пациент находится в состоянии хронической гипергликемии. В литературе высказывается мнение, что не менее чем у 10 % пациентов СД подтверждается только после проявления нейропатии [3].

В результате поражения сенсорных нервных волокон возникают парестезии и боли. Терапия ДПН должна быть направлена на борьбу с гипергликемией и на восстановление питания и проводимости нервных волокон. Для улучшения физиологического состояния пациентов важное значение имеет снятие болевого синдрома, поэтому одним из элементов комплексной терапии является его купирование. Применяются такие препараты, которые эффективно снижают чувствительность нервных волокон, делая боль не такой выраженной [4]. Симптоматическое лечение предполагает использование препаратов группы трициклических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, антиаритмических средств, антиконвульсантов, опиоидов, средств местного действия.

Необходимой составляющей лечения ДПН является метаболическая терапия. Применение метаболических препаратов при нейропатиях обосновано тем, что нарушения метаболизма в данном случае являются важным звеном патогенеза. Комплексный подход в лечении ДПН с применением витаминов группы В, непосредственно влияющих на патогенез заболевания, позволяет уменьшить выраженность клинических проявлений СД и предотвратить возникновение осложнений. Клинический опыт показывает, что некоторые метаболические средства обладают собственным анальгетическим эффектом, что имеет важное значение в терапии полинейропатии. Витамины могут влиять на активность ферментов, которые метаболизируют

лекарственные средства, и усиливать их фармакодинамический эффект.

Анализ данных о современных аспектах лечения ДПН и об опыте применения пуриновой анальгезии в различных клинических ситуациях является очень актуальным.

Цель работы — проанализировать и обосновать эффективность и безопасность использования агонистов пуриновых рецепторов и витаминов группы В для купирования нейропатической боли в комплексной терапии ДПН.

АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ И ПУРИНОВАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ

Аденозинтрифосфат (АТФ) относят к метаболическим средствам, что не отражает полной характеристики фармакологического воздействия данного вещества. Гипотеза о медиаторной роли АТФ была сформулирована в 1970-х гг. [5]. Известно, что АТФ и адениновые нуклеотиды активируют пуриновые рецепторы (Р), за счет чего в условиях гипоксии тканей нуклеозидтрифосфат выполняет роль межклеточного и внутриклеточного регулятора функций клетки. Влияние АТФ на передачу рецепторного сигнала сопровождается как изменением генной экспрессии, так и усилением активности ряда ферментативных комплексов, что и определяет метаболизм клетки в целом [6, 7].

При изучении центральных механизмов пуриновой анальгезии выделяют эффекты, развивающиеся на сегментарном уровне и в супрасегментарных отделах центральной нервной системы (ЦНС). Было показано, что аденозин угнетает ноцицептивную импульсацию на уровне ствола спинного мозга, а также пре- и постсинаптическую нейротрансмиссию афферентных волокон заднего рога спинного мозга. Агонисты пуриновых рецепторов вызывают активацию и открытие калиевых каналов и гиперполяризацию постсинаптической мембраны.

Ранее были открыты пресинаптические механизмы антиноцицептивного действия аденозина. В 1978 г. этот феномен был продемонстрирован в исследованиях для первичных афферентных терминалей на уровне спинного мозга человека, а в последующем было показано, что аденозин тормозит высвобождение ноцицептивных медиаторов, таких как глутамат, субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина [8]. Результаты проведенных научных исследований подтверждают наличие пуринергического антиноцицептивного центра в ЦНС.

Установленным фактом является противоречивая активность пуринов, проявляющаяся в улучшении микроциркуляции сосудов, в частности сосудов диаметром менее 20 мкм. В результате срыва воспалительной вазоконстрикции высвобождаются провоспалительные вещества — серотонин, гистамин, брадикинин, простагландины, субстанция Р и невоспалительные аллогены — ионы калия, протоны, вызывающие механизмы периферической сенситизации, что приводит к повышению порога возбуждения свободных нервных окончаний и деактивации молчащих ноцицепторов [9].

Исследования, проводившиеся в течение многих лет, показали, что пуриновые рецепторы являются мишенью для фармакологического воздействия АТФ, в результате которого происходит обеспечение адаптационных процессов клеток и тканей организма человека. Эффект определяется рецептором, на который воздействует молекула АТФ, а также степенью и длительностью этого воздействия. Поскольку физиологический ответ клетки является результатом суммарного влияния на ее рецепторный аппарат, внутрисинаптическая медиация вторичных посредников является важным моментом для понимания эффектов, связанных с АТФ.

Установленным является факт медиаторного воздействия АТФ, наряду с норадреналином и нейропептидом Y в синапсах автономной нервной системы. После выделения в синаптическую щель АТФ взаимодействует с пуриновыми рецепторами постсинаптической мембраны двух типов. Пуриновые рецепторы первого типа (P1) отличаются большей чувствительностью к аденозину, пуриновые рецепторы второго типа (P2) более чувствительны к молекуле АТФ. Особое значение имеет рецепторная медиация в условиях активирования фермента фосфолипазы С при ишемии. В данном случае фосфолипаза С является вторичным посредником, вызывающим защитный эффект пуриновой медиации [10, 11].

В настоящее время препараты системного действия остаются универсальными анальгетиками. Пурины представляют естественную антиноцицептивную систему, что обуславливает хорошую переносимость препаратов, их терапевтическую широту, а также отсутствие токсичности продуктов их метаболизма.

Наличие у агонистов пуриновых рецепторов собственного анальгетического потенциала, сравнимого по силе с опиоидами, было доказано в начале 1990-х гг. Возможность применения пуринового агониста — аденозина в качестве основного анальгетика вместо опиоидов впервые была продемонстрирована в 1992 г. профессором Каролинского института А. Sollevi (Стокгольм) при поверхностных операциях на шее, молочной железе и на плечевом суставе у семи пациенток. Анестезию проводили с использованием тиопентала ($4-5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$), поддерживали с помощью газовой смеси, состоящей из оксида азота (I) (60–70 %), кислорода и изофлурана (до 10 %). Аденозин (нефосфорилированный нуклеозид в буферном растворе) вводили за 5–10 мин до начала операции до момента прекращения ингаляции изофлураном. Скорость введения аденозина зависела от уровня артериального давления пациента, частоты сердечных сокращений (до $100 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$). В первые сутки после операции две пациентки отказались от применения опиоидов, а остальным вводили не более 10 мг морфина. Кожные покровы пациенток были в норме. Клинических признаков недостаточного уровня интраоперационного обезболивания — двигательной активности, мимики, слезотечения, тахикардии и гипертензии (свыше 25 % от исходных величин) не отмечалось. Увеличе-

ния концентрации изофлурана свыше 1 % пациентам не требовалось [12].

Несколькими годами позже шведские специалисты того же института опубликовали данные о роли агонистов пуриновых рецепторов в качестве анальгетиков на моделях различных видов острой боли: висцеральной, поверхностной и глубокой соматической. Операции на различных областях тела были основой моделирования разных вариантов острой боли. Так, острую поверхностную боль моделировали при операциях на молочной железе (у 75 пациенток), хирургия плечевого сустава (у 30 пациенток) представляла модель глубокой соматической боли, а боль при гистерэктомии (41 пациентка) классифицировалась как висцеральная. В результате проведенных рандомизированных клинических исследований было установлено, что агонисты пуриновых рецепторов оказывали обезболивающий эффект при всех вариантах острой боли, причем наибольший наблюдался в случае висцеральной боли.

Зарубежные исследователи для изучения эффективности интраоперационного применения агонистов пуриновых рецепторов используют раствор аденозина. В научной литературе также представлены данные об анальгетическом действии АТФ. Результаты свидетельствуют о том, что введение АТФ во время остеотомии орофациальной области способствует снижению потребности в обезболивающей терапии в периоперационном периоде [13].

При моделировании ишемической боли на здоровых добровольцах была подтверждена анальгетическая активность агонистов пуриновых рецепторов [14]. Показано, что постепенное повышение темпа введения аденозинтрифосфата натрия от 10 до $80 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ позволило выявить эффективность препарата. В этом же эксперименте с введением теофилина (эуфилина) — антагониста пуриновых рецепторов — доказано существование базальной (фоновой) активности пуринергического компонента целостной антиноцицептивной системы организма [15].

В ряде работ описана высокая эффективность применения пуриновых агонистов у пациентов с хронической болью. Эти работы включают контролируемые и мультицентровые исследования, в которых показано, что даже однократная инфузия аденозина со скоростью $40 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ у некоторых пациентов полностью купировала болевой синдром на длительный период времени [16, 17].

Таким образом, в литературе представлены научные данные о существовании пуринергического компонента антиноцицептивной системы организма человека и эффективности анальгетических свойств агонистов пуриновых рецепторов при их использовании на добровольцах, пациентах в послеоперационном периоде и пациентах с нейропатической болью [15].

Аденозин, а также его фосфорилированные производные — АМФ, АДФ и АТФ являются агонистами пуриновых рецепторов, среди которых особую значимость имеют А1-рецепторы. Их активация приводит к подавлению аденилатциклазы и умень-

шению выброса медиаторов. Агонисты пуриновых рецепторов можно рассматривать не только в качестве компонента для обеспечения энергетических потребностей клетки, но и в качестве компонента, имеющего собственную анальгезирующую активность.

МЕХАНИЗМЫ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

Витамины группы В: В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин), В₁₂ (цианокобаламин) относятся к нейротропным и занимают значительное место в патогенетической терапии ДПН. Применение указанных препаратов у пациентов с ДПН обусловлено способностью витаминов группы В уменьшать болевой синдром и положительно влиять на метаболизм нервной ткани.

Пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) влияет на функцию и структуру нервной ткани, способствуя нормализации белкового обмена, участвует в метаболизме жиров и углеводов, гемопоэзе, в транспорте фосфолипидов мембран клетки, в синтезе катехоламинов.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) участвует в синтезе миелиновой оболочки аксонов нервных клеток, гемопоэзе, образовании метионина, нуклеиновых кислот, в процессах трансметилирования, переносе водорода, холина, креатина.

В основе механизма действия тиамин (витамин В₁) при ДПН лежит его способность тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования (КПГ), в результате чего токсический эффект гипергликемии ослабляется.

При присоединении глюкозы к структурным белкам, в частности белкам миелина, образуются КПГ, что приводит к изменению их структуры и нарушению функционирования. КПГ поглощаются макрофагами и способствуют демиелинизации нервных волокон.

Предполагается, что активный метаболит пиридоксина аминогуанидин тоже предотвращает накопление КПГ, участвуя в нейтрализации токсического действия метилглиоксала. Тиамин и его активный метаболит — тиаминпирофосфат, тормозя гликирование белков, могут блокировать развитие нейропатии у пациентов с СД и способствовать регрессу уже развившегося поражения нервных волокон. При этом, активируя транскетолазу в клетках эндотелия, тиамин способствует улучшению микроциркуляции. У пациентов с ДПН отмечено снижение концентрации тиамин. Устранение дефицита тиамин необходимо для обеспечения энергетического метаболизма нервной ткани. Ряд исследований выявил, что комплекс витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) может оказывать антиноцицептивный эффект при невропатической боли. Экспериментально установлено, что витамин В₁ отдельно или в сочетании с витаминами В₆ и В₁₂ уменьшает невропатическую боль, стимулируя на уровне спинного мозга естественную антиноцицептивную систему, активируя гуанозинмонофосфатциклазы.

Тиаминпирофосфат (ТПФ) является активной коферментной формой тиамин и играет ключевую роль в энергетическом метаболизме, в частности в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Тиамин также участвует в проведении нервного импульса, модулирует нервно-мышечную передачу, связываясь с *n*-холинэргическими рецепторами. В высоких концентрациях он блокирует процессы гликирования белка, участвует в обмене глутатиона, проявляя тем самым антиоксидантную активность. Тиамин опосредованно участвует в метаболизме нейротрансмиттеров — серотонина и гамма-аминомасляной кислоты, которые играют важную роль в подавлении боли [18].

Начиная с 1950-х гг. витамины применяются в различных странах для лечения болевого синдрома. Создана теоретическая база по результатам доклинических и клинических исследований за последние 10 лет, подтверждающая анальгетический эффект витаминов группы В при ноцицептивной и невропатической боли.

Так, при наложении лигатуры на седалищный нерв или сдавливании дорзального ганглия вводимые интраперитонеально витамины В₁, В₆ и В₁₂ уменьшали температурную гипералгезию. При повторных введениях этих витаминов отмечали стойкое уменьшение температурной гипералгезии, причем комбинация витаминов группы В оказывала синергетический эффект при обеих моделях невропатической боли [19–21]. В эксперименте с тактильной аллодинией, вызванной лигатурой, наложенной на спинальный корешок, показано, что такие витамины, как В₁, В₆ и В₁₂, значительно уменьшают аллодинию, причем наиболее выраженный дозозависимый эффект наблюдался при введении В₁₂ в 73 % случаев и В₁ в 58 % случаев. Одновременное введение тиамин или цианокобаламина с дексаметазоном в 90 % случаев значительно увеличивало антиаллодинический эффект [22]. На аналогичной экспериментальной модели невропатической боли показано, что тиамин и цианокобаламин могут значительно уменьшать боль, а лучший эффект обеспечивала комбинация витаминов В₁ и В₁₂ с габапентином. При монотерапии для лечения невропатической боли габапентин в больших дозах вызывал изменение координации. Совместное применение габапентина с тиамин или цианокобаламином для лечения боли значительно уменьшало аллодинию, не нарушая координацию [23].

Экспериментально подтверждено, что витамин В₁₂ уменьшает тактильную аллодинию, вызванную лигатурой, наложенной на спинальный корешок [24]. В эксперименте было показано влияние витаминов группы В на активность ноцицептивных нейронов ЦНС. Активность ноцицептивных нейронов при стимуляции С-волокон седалищного нерва при инфузии комплекса витаминов В дозозависимо уменьшается. При курсовом назначении инфузии витамина В₆ и В₁₂ эффективность повышается. Одним из механизмов обезболивания у витаминов группы В является

ингибирование синтеза и блокирование действия воспалительных медиаторов [25, 26].

Исследование анальгетической активности витаминов группы В подтверждено на фармакологической модели формалинового воспаления. Проведено сравнение антиноцицептивного эффекта диклофенака, витаминов В₁, В₆, В₁₂ и комбинации диклофенака с витаминами при пероральном приеме. Наличие антиноцицептивного эффекта у витаминов подтверждает воздействие комбинации витаминов В₁, В₆, В₁₂ на синтез и/или действие аллогенов воспаления. Возможным механизмом антиноцицептивного действия является снижение витаминами группы В активности различных изоформ протеинкиназы С.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных научной литературы подтверждает ключевую роль агонистов пуриновых рецепторов и витаминов группы В в процессе регенерации поврежденного периферического нерва, что способствует значимому снижению болевых и невропатических симптомов и, в конечном итоге, улучшению двигательных и чувствительных функций организма человека [27].

Пуриновая анальгезия может быть использована для купирования болевого синдрома при лечении диабетической полинейропатии. В настоящее время применение пуриновой анальгезии является современным направлением в терапии хронической невропатической боли.

Нейротропные комплексы витаминов группы В у людей с ДПН обеспечивают не только метаболические эффекты, но и обладают собственным анальгетическим потенциалом, что имеет важное значение для повышения качества жизни пациентов с полинейропатиями, сопровождающимися болевым синдромом, который трудно поддается фармакотерапии.

Авторы не заявили о конфликте интересов

The authors did not declare a conflict of interest

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Букатина ТМ, Казаков АС, Каперко ДА, Романова ТВ. Канаглифлозин и риск ампутаций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(3): 100–3. [Bukatina TM, Kazakov AS, Kaperko DA, Romanova TV. Canagliflozin and risk of amputation in patients with type 2 diabetes. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2017; 5(3): 100–3 (In Russ.)]
2. Галиева ОР, Джанашия ПХ, Мирина ЕЮ. Лечение диабетической нейропатии. Международный неврологический журнал 2008; (1): 77–81. [Galieva OR, Dzhanaشيya PH, Mirina EYu. Treatment of diabetic neuropathy. International Journal of Neurology 2008; (1): 77–81 (In Russ.)]
3. Грацианская АН. Лечение диабетической полинейропатии. Трудный пациент 2009; 7(8–9): 47–50. [Gratsianskaya AN. The treatment of diabetic polyneuropathy. Difficult Patient 2009; 7(8–9): 47–50 (In Russ.)]
4. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. Ther Adv Chronic Dis. 2015; 6(1): 15–28.
5. Burnstock G. Co-transmission. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1990; (304): 7–33.
6. Pelleg A, Belhassen B, Ilia R, Laniado S. Comparative electrophysiologic effects of adenosine triphosphate and adenosine in the canine heart: influence of atropine, propranolol, vagotomy, dipyrindamole and aminophylline. Am J Cardiol. 1985; 55(5): 571–6.
7. Robinson DA, Wang P, Chaudry JH. Administration of ATP-MgCl₂ after trauma haemorrhage and resuscitation restores the depressed cardiac performance. J Surg Res. 1997; 69(1): 159–65.
8. Li X, Eisenach JC. Adenosine reduces glutamate release in rat spinal synaptosomes. Anesthesiology 2005; 103(5): 1060–5.
9. Карелов АЕ, Захаров ДА, Лебединский КМ, Семенов ДА. Новые технологии в анестезиологии: пуриновая анальгезия. Вестник Санкт-Петербургского университета 2008; (S1): 77–82. [Karelov AE, Zakharov DA, Lebedinsky KM, Semenov DA. New technologies in anesthesiology: purine analgesia. Vestnik of Saint Petersburg University 2008; (S1): 77–82 (In Russ.)]
10. Robinson DA, Wang P, Chaudry JH. Administration of ATP-MgCl₂ after trauma haemorrhage and resuscitation restores the depressed cardiac performance. J Surg Res. 1997; 69(1): 159–65.
11. Козловский ВА, Шмалий ВИ. АТФ как мессенджер и мессенджер как мишень терапевтического воздействия. Ліки України 2008; (3): 48–52. [Kozlovsky VA, Shmaliy VI. ATP as an instant messenger and a messenger as a target of therapeutic effects. Medicines of Ukraine 2008; (3): 48–52 (In Russ.)]
12. Карелов АЕ, Лебединский КМ. Анальгетические адьюванты или альтернативные анальгетики? Вестник анестезиологии и реаниматологии 2013; 10(6): 72–80. [Karelov AE, Lebedinsky KM. Analgesic adjuvants or alternative analgesics. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation 2013; 10(6): 72–80 (In Russ.)]
13. Handa T, Fukuda K, Hayashida M, Koukita Y, Ichinohe T, Kaneko Y. Effects of intravenous adenosine 5'-triphosphate on intraoperative hemodynamics and postoperative pain in patients undergoing major orofacial surgery: a double-blind placebo-controlled study. J Anesth. 2009; 23(3): 315–22.
14. Segerdahl M, Karelov A. Experimentally induced ischaemic pain in healthy humans is attenuated by the adenosine receptor antagonist theophylline. Acta Physiol Scand. 2004; 180(3): 301–6.
15. Карелов АЕ, Алеева РШ, Горохов КА, Патлай ИВ. Эффекты активации и блокады пуриновых рецепторов при сильном ноцицептивном раздражении у бодрствующих добровольцев. Эффективная терапия 2010; 16(3): 86–90. [Karelov AE, Aleeva RSh, Gorokhov KA, Patlay IV. Effects of activation and blockade of the purine receptors with strong nociceptive stimulation in awake volunteers. Efferent Therapy 2010; 16(3): 86–90 (In Russ.)]
16. Belfrage M, Sollevi A, Segerdahl M, Sjolund KF, Hansson P. Systemic adenosine infusion alleviates spontaneous and stimulus evoked pain in patients with peripheral neuropathic pain. Anesth Analg. 1995; 81(4): 713–7.
17. Borsook D, Kussman BD, George E, Becerra LR, Burke DW. Surgically induced neuropathic pain: understanding the perioperative process. Ann Surg. 2013; 257(3): 403–12.
18. Парцева НО, Данилова АВ, Пастарус ЛН. Стратегия комплексного патогенетического лечения диабетической нейропатии. Международный эндокринологический журнал 2012; (7): 33–5. [Partseva NO, Danilova AV, Pastarus LN. The strategy of complex pathogenetic treatment of diabetic neuropathy. International Journal of Endocrinology 2012; (7): 33–5 (In Russ.)]
19. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, Zeng YM, Song XJ. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron loss. Pain 2005; 114(1–2): 266–77.
20. Тлегиенов АЕ. Эффективность лечения диабетической полинейропатии витаминами группы В. Медицина 2013; (10): 40–2. [Tlegenov AE. The effectiveness of treatment of diabetic polyneuropathy in vitamin B. Medicine 2013; (10): 40–2 (In Russ.)]
21. Умерова АР, Дорфман ИП, Орлова ЕА. Современные подходы к лечению диабетической полинейропатии. Русский медицинский журнал 2015; (26): 1538–42. [Umerova AR, Dorfman IP, Orlova EA. Modern approaches to treatment of diabetic polyneuropathy. Russian Medical Journal 2015; (26): 1538–42 (In Russ.)]
22. Caram-Salas NL, Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R, Granados-Soto V. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone. Pharmacology 2006; 77(2): 53–62.

23. Mixcoatl-Zecuatl T, Quinonez-Bastidas GN, Caram-Salas NL, Ambriz-Tututi M, Araiza-Saldana CI, Rocha-Gonzalez HI et al. Synergistic antiallodinic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2008; 30(6): 431–41.
24. Granados-Soto V, Sanchez-Ramirez G, La Torre MR, Caram-Salas NL, Medina-Santillan R, Reyes-Garcia G. Effect of diclofenac on the antiallodinic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2004; 47: 92–4.
25. Hung KL, Wang CC, Huang CY, Wang SJ. Cyanocobalamin, vitamin B12, depresses glutamate release through inhibition of voltage-dependent Ca²⁺ influx in rat cerebrocortical nerve terminals. *Eur J Pharmacol*. 2009; 602(2–3): 230–7.
26. Строков ИА, Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА. Эффективность витаминов группы В при лечении болевых синдромов. *Русский медицинский журнал* 2010; (16): 1014–7. [Strokov IA, Akhmedzhanova LT, Solokha OA. Efficacy of B vitamins in the treatment of pain syndromes. *Russian Medical Journal* 2010; (16): 1014–7 (In Russ.)]
27. Монтеро Дж, Данилов АВ. Роль нуклеотидов в лечении периферических нейропатий: обзор. *Manage Pain* 2015; (4): 33–8. [Montero J, Danilov AV. The role of nucleotides in the treatment of peripheral neuropathy. *Manage Pain* 2015; (4): 33–8 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук

Ших Евгения Валерьевна. Ведущий научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Статья поступила 31.10.2017

Article was received 31 October 2017

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Olga A. Demidova. Research Associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Pharmaceutical Sciences

Evgenia V. Shikh. Leading Research Associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, Professor

Принята к печати 14.02.2018

Accepted for publication 14 February 2018