

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕЩЕСТВА ЦИКНОТИД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИМПТОМОВ

А. Зеелигер, В.П. Берснев

Существующие на сегодняшний день клинические данные из исследований по допуску препаратов к использованию и первый практический опыт показывают, что интратекальное применение циклотиды, полностью синтетического пептидного аналога яда улитки *Conus Magnus*, обитающей в морях южного полушария, открывает новые возможности лечения тяжелых и тяжелейших болевых синдромов, в частности, с невропатическими компонентами. Это новое вещество действует как блокирующее вещество непосредственно в нейросинапсах и тем самым представляет собой истинную альтернативу не только таким оправдавшим себя медикаментам, как, например, опиоиды. В первом открытом наблюдении за применением на примере 5 пациентов показан собственный практический опыт, представлены механизмы действия и задана перспектива для будущих исследований.

Ключевые слова: циклотид, хронические невропатические болевые синдромы, потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, интратекальная терапия.

Введение. Лечение тяжелых и тяжелейших хронических синдромов, в частности, с невропатическими компонентами, связано с трудностями. Часто результаты терапии оказываются неудовлетворительными для пациентов и врачей. Именно по этой причине идет постоянный поиск новых веществ, которые действуют эффективнее и применение которых возможно без серьезных побочных действий. При этом необходимо исключить такие проблемы, как привыкание, зависимость и симптомы ломки при замене вида лечения. Хотя морфиновая терапия при хронических болевых синдромах признана в течение многих десятилетий и находит широкое применение, к ней во многих странах, в т. ч. и в России, существует сдержанное и даже отрицательное отношение.

Новое вещество циклотид является настоящей альтернативой морфиновой терапии и после дальнейших исследований должно привести к значительному прорыву в области интратекальной терапии.

Описание вещества и механизмы действия. Новейшие данные фундаментальной науки показывают, что ноцицептивная система, отвечающая за регистрацию боли, проведение болевых импульсов, восприятие боли и, в конечном счете, за переработку болевых импульсов, как и все остальные органические системы, обладает изменчивостью, зависящей от ситуации. Она способна к запоминанию, может динамически приспосабливаться к новым событиям и статически реагировать на длительные ситуации. Сегодня эти процессы упрощенно описываются

понятием «нейрональная пластичность». В этих функциональных и структурных нейрональных процессах приспособления существенную роль играют потенциал-зависимые ионные каналы. Натриевые и калиевые каналы регулируют потенциал покоя мембраны нервных клеток и тем самым либо повышают общую возбудимость ноцицептивных нервных волокон, либо терапевтически снижают ее. Кальциевые каналы важны при синаптическом переносе сигналов от одной нервной клетки к другой. Из-за пространственного разделения отдельных нервных клеток необходимо, чтобы медиаторы высвобождались пресинаптически, преодолевали синаптическую щель и путем соединения со специфическими рецепторами в постсинаптической мембране соответствующей нервной клетки вызвали реполяризацию и тем самым восстановление мембранного потенциала. Для высвобождения медиаторов, хранящихся в везикулах, в синаптическую щель требуется слияние накапливающей везикулы с пресинаптической клеточной мембраной. Этот процесс также может быть вызван только деполяризующим потенциалом действия, позволяющим ионам Ca^{2+} устремиться в клетку. Таким образом, рассматриваемый процесс регулируется потенциал-зависимыми Ca^{2+} -каналами (так называемые voltage-gated calcium channels (VGCC)). Отсюда следует, что нейрональные потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы (VGCC) на терминальных спинномозговых нервных окончаниях являются первичными отправными точками целенаправленного лечения хронических болей.



Рис. 1. Улитка *Conus Magnus*

Циконотид представляет собой первое вещество, которое высокоселективно блокирует активность этих нейрональных Ca^{2+} -каналов и которое по причине упомянутого высокоселективного принципа действия обладает способностью значительно уменьшать боли также в том случае, если медикаменты, действующие иначе, например, нестероидные антиревматические средства, блокаторы натриевых каналов, нейрональные модуляторы калиевого канала или опиоиды, а также вещества, действующие схожим образом, но систематически принимаемые, например, модуляторы Ca^{2+} -канала габапентин и прегаблин, не приносят успеха даже в больших дозировках или вызывают существенные побочные действия.

Циконотид является первым произведенным в 1995 г., полностью синтетическим (искусственным) пептидным аналогом яда улитки *Conus Magnus*, обитающей в морях южного полушария, который в 2004 г. после обширной клинической исследовательской программы был разрешен для лечения хронических и тяжелых болевых состояний американским Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA), а осенью 2006 г. – Европейским агентством по оценке лекарственных средств (EMA).

Циконотид (w-Conotoxin/Conopeptid, SNX-111) – это высокополярный, водорастворимый полипептид, состоящий из 25 L-аминокислот, который по причине специфических фармакологических свойств и уже описанных терапевтических возможностей применяется интратекально через подкожно имплантируемые программируемые системы насосов. Из-за размера молекулы (2639 Da) и выраженной гидрофилии циконотид после интратекального приема используется не

систематически. Он распространяется исключительно в *Liquor cerebrospinalis*, где находятся первичные точки воздействия этого вещества. Там w-Conopeptid высокоселективно и с большой аффинностью соединяется с потенциал-зависимыми Ca^{2+} -каналами, препятствует ионам Ca^{2+} , устремившимся в пресинаптические нервные окончания, что является обратимым процессом, и тем самым блокирует высвобождение возбуждающих медиаторов в синаптическую щель. В конечном итоге, локально на уровне первого синаптического контакта циконотид пресекает перенос нейронального возбуждения от периферических нервных клеток к клеткам центральной нервной системы.

На основе имеющихся результатов обширных исследований по допуску интратекально применяемого препарата можно утверждать, что циконотид проявил себя в качестве отвечающего современным требованиям вещества и – при повторном или непрерывном приеме – как действенный в течение длительного времени медикамент также в случае с пациентами с болевым синдромом, тяжело поддающимся лечению. При этом не появлялись признаки таких проблем, как эффект привыкания, зависимость или – в случае прерывания терапии – угроза ломки, которая известна как раз при интратекальной терапии с применением морфина и других опиоидов. Таким образом, циконотид не только рассматривается как идеальное вещество для комбинирования со многими утвердившимися анальгетиками, но и, благодаря своим качествам и относительно простому использованию, обладает потенциалом, позволяющим ему стать средством первостепенной важности при интратекальной обезболивающей терапии.

Отбор пациентов. Так как лечение хронических невропатических болевых синдромов, как и прежде, идет очень тяжело, мы для начала рассматривали в рамках нашего исследования 15 пациентов с тяжелой невропатией. Эти пациенты уже в течение нескольких лет проходят у нас регулярное обезболивающее лечение. Всем 15 пациентам уже были имплантированы программируемые лекарственные насосы при наличии выраженных невропатических болей после множественных безуспешных операций на позвоночнике (9 случая), после повреждений перифе-

рических нервов (4 случай) и после травм спинного мозга (2 случай). Все пациенты получали интратекальное морфиновое лечение отчасти в высокой дозировке до 20 мг/день, не достигая удовлетворительного эффекта. Из-за таких побочных действий, как тошнота, обнуляция сознания, запор и уменьшение запоминающей способности, дальнейшее повышение дозы было не возможно. После прекращения дорогостоящего лечения морфином с отчасти отчетливыми симптомами ломки в сентябре 2006 г. мы начали интратекальную терапию с использованием циклонотида. С этого момента пациенты находятся под нашим регулярным наблюдением.

Терапия и результаты лечения. Так как на сегодняшний день практический опыт еще не велик, мы, опираясь на рекомендации исследований по допуску лекарств к применению, начали лечение с относительно низкой начальной дозировки 0,6–1,2 $\mu\text{g}/\text{день}$ (0,025–0,05 $\mu\text{g}/\text{h}$) и постепенно в течение 3–5 дней повышали ее на 0,3–0,6 μg в день до максимальной на текущий момент суточной дозы 6 μg . Тем самым мы довели сокращение болей у всех пациентов до уровня прежней морфиновой терапии. При этом не появлялись отягощающие побочные эффекты. Уро-

вень боли составлял в среднем 7–8 баллов по Визуальной Аналоговой Шкале (VAS). У 5 из 15 пациентов удалось снизить средний уровень боли даже до 5–6 баллов. Отсутствие побочных эффектов обеспечивает дальнейшее увеличение дозы, так что возможно дальнейшее уменьшение боли (рис. 2).

Дискуссия. Имеющиеся на сегодняшний день результаты клинических исследований по допуску лекарств к использованию и первый практический опыт показывают, что интратекальное применение циклонотида открывает новые возможности лечения тяжелых и тяжелейших болевых синдромов, в частности, с невропатическими компонентами. Это новое вещество является не только настоящей альтернативой уже оправдавших себя медикаментов. Циклонотид до сих пор не оказывал влияния на гематопозитические, печеночные, почечные или метаболические процессы. Сегодняшний опыт не указывает на то, что циклонотид в высоких дозировках или при длительном применении вызывает депрессию дыхания, кардиоваскулярные побочные действия или психическую зависимость. Временное повышение уровня креатинкиназы у отдельных пациентов не имело клинической релевантности. При интрате-

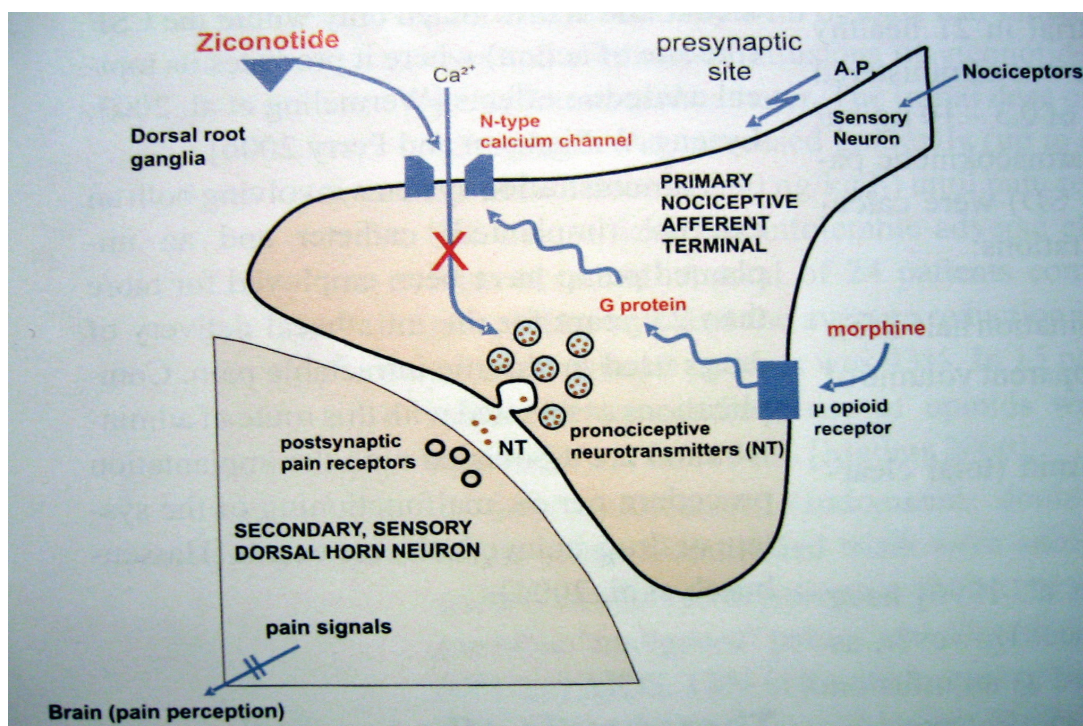


Рис. 2. Схема действия циклонотида

кальном приеме циклонотид не используется систематически. Существует концентрация ликвора, пропорциональная дозе. Распределение медикамента соответствует распределению ликвора. Успехи в лечении, достигнутые при учете сложности групп пациентов, должны служить индикаторами эффективности этого нового вещества.

Выводы. Только такие обширные клинические исследования с большим количеством пациентов, которые сейчас проводятся в некоторых медицинских центрах Германии и Австрии, могут с научной точки зрения подтвердить кажущиеся оптимистическими результаты [1–18]. При этом в них на передний план должны выйти раннее определение пациентов, подходящих для этого лечения, точная дозировка и первичное использования этого вещества без предшествовавшей опиоидной терапии.

Таким образом, можно преодолеть существующие предрассудки по поводу интратекальной терапии и помочь многообещающему веществу достичь предполагаемого успеха.

1. *Atanassoff P.G., Hartmannsgruber M.W.B., Thasher J. et al.* Ziconotide, a new N-type calcium channel blocker, administered intrathecally for acute postoperative pain // *Reg. Anaesth Pain med.* 2000. V. 25. P. 274-278.
2. *Doggrell S.A.* Intrathecal ziconotide for refractory pain // *Expert Opin Invest Drugs.* 2004. V. 13. P. 875-877.
3. *Fischer R, Hassenbusch S et al.* A consensus statement regarding the present suggested titration for Prialt(ziconotide) // *Neuromodul.* 2005. V. 8. P. 153-154.
4. *Hassenbusch S.J., Portenoy R.K., Cousins M. et al.* Polyanalgesic consensus conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery-report of an expert panel // *J Pain Sympt Managem.* 2004. V. 27. P. 540-563.
5. *Klotz U.* Ziconotide- a novel neuron-specific calcium channel blocker for the intrathecal treatment of severe chronic pain-a short review // *Clinical pharmacology and therapeutics* 10/2006. V. 44. P. 478-483.
6. *Lyseng-Williamson K.A., Perry C.* Ziconotide // *CNS Drugs.* 2006. 20. 331-341.
7. *Mathur J.G.* Ziconotide: a new pharmacological class of drug for the management of pain. *Sem. // Anaesth Perioperat Med Pain.* 2000. V. 19. P. 67-75.

8. *Mc Givern J.G.* Targeting N-type and T-type calcium channels for treatment of pain // *Drug Discovery Today.* 2006. V. 11. P. 245-253.
9. *Miljanich G.P.* Ziconotide: neuronal calcium channel blocker for treating severe chronic pain // *Curr Med Chem.* 2004. V. 11. P. 3029-3040.
10. *Penn R.D., Paice J.A.* Adverse effects associated with the intrathecal administration of ziconotide // *Pain.* 2000. V. 85. P. 291-296.
11. *Richard L., Rauck R.L., Wallace M.S., Leong M.S. et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain // *J Pain Symptom Managem.* 2006. V. 31. P. 393-406.
12. *Staats P.S., Yearwood T., Charapate A.G. et al.* Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. A randomized controlled trial // *JAMA.* 2004. V. 291. P. 63-70.
13. Summary of product characteristics (SmPC). Ziconotide. European Medicines Evaluation Agency (online). Available from URL: <http://www.emea.eu.int> (assessed May 31, 2006)
14. *Thompson JC, Dunbar E, Laye RR.* Treatment challenges and complications with ziconotide monotherapy in established pump patients // *Pain Physician.* 2006. V. 9. P. 147-152.
15. *Wallace M.S., Charapata S.G., Fisher R. et al.* Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic non-malignant pain. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Neuromodulation.* 2006. V. 9. P. 75-86.
16. *Wermeling D.P.* Ziconotide, an intrathecally administered N-type calcium channel antagonist for the treatment of chronic pain // *Pharmacother.* 2005. V. 25. P. 1084-1094.
17. *Wermeling D.P., Drass M., Ellis D. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intrathecal ziconotide in chronic pain patients // *J Clin Pharmacol.* 2003. V. 43. P. 624-636.
18. *Wermeling D.P., Berger J.R.* Ziconotide infusion for severe chronic pain: case series of patients with neuropathic pain // *Pharmacother.* 2006. V. 36. P. 395-402.

Поступила в редакцию 9.04.2008 г.

Zeeliger A., Bersnev V.P. Application of the substance ziconotide for treatment of severe chronic pain syndromes. The clinical data existing to date concerning the research of admission of the medicine for use and the first practical experience show that intrathecal application of ziconotide, fully synthetic peptide analog of the poison of snail *Conus Magnus*, inhabiting the seas of the Southern Hemisphere, discover the new opportunities for treatment of severe and hard pain syndromes, in particular, with neuropathic components. This new substance acts as the blocking substance directly in neurosynapses, and thereby,

presents itself the true alternative to not only such well-proved medicines, as, for example, opioids. In the first open observation over the application at the example of 5 patients the own practical experience is shown, the me-

chanisms of action are presented and the perspectives for future research are determined.

Key words: ziconotide, chronic pain syndromes, voltage-gated calcium channels, intrathecal therapy.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭТНИЧЕСКОГО САМООПРЕДЕЛЕНИЯ СТУДЕНТОВ В ПОЛИЭТНИЧЕСКОМ КОЛЛЕКТИВЕ

Й. Горчев

В статье анализируется психологическая сущность этнического самоопределения. Исследуются особенности данного самоопределения студентов в полиэтническом коллективе. Предлагается социально-психологический тренинг для формирования этнического самоопределения студентов.

Ключевые слова: этническое самоопределение, полиэтничный коллектив, дезинтеграция государства.

Этническое самоопределение рассматривается в социальной психологии как дифференцирующий и интегрирующий фактор организации целостного социума (Э.В. Сайко). Показано, что становление любой этнической целостности неотделимо от этнического самоопределения во взаимосвязанных процессах антропогенеза и социогенеза. На основании анализа научной литературы можно утверждать, что этническое самоопределение представляет собой особую психологическую реальность, без которой образование этнических групп оказалось бы невозможным.

В условиях этнической дезинтеграции общества отчетливо обнаруживается антинomia образования индивидуальных и коллективных целей, когда при всем стремлении к этническому однообразию и гармонии нередко наблюдается противоречие между ними. Это может приводить как к вербальным, так и физическим столкновениям.

В среде учащейся молодежи большое значение имеют учебные отношения, для которых также характерны определенные этнические особенности. Они распространяются на различное отношение к знаниям как ценности, на активность и уместность коммуникации в ходе учения, на допустимость и формы эмоционального реагирования, на этические нормы отношений с преподавателем и сверстниками, включая ношение этнически традиционной одежды, а также на характерные способы учебных действий.

Весьма яркой сферой этнического самоопределения личности являются обрядовые отношения, в которых концентрируется вековой опыт существования и использования традиционной символики. Для этих отношений характерно особое восприятие действительности сквозь призму традиционных обрядов, этнически окрашенное коммуникативное взаимодействие, эмоциональное сопровождение обрядовых действий, соблюдение специфических этических традиций в тех или иных обрядах, а также характерные обрядовые действия.

Таким образом, этническое самоопределение личности осуществляется в когнитивном, коммуникативном, аффективном, этическом / эстетическом и поведенческом аспектах, распространяясь на сферы семейных, дружеских, деловых, учебных и обрядовых отношений.

При организации социально-психологического тренинга этнического самоопределения личности студентов учитывалось то, что в условиях дезинтеграции государства активизируется осознание собственной этничности, наблюдается тенденция единения со своим этническим сообществом, повышается сензитивность к проблемам межэтнических отношений с гипертрофированным разделением «своей» и «чужой» культуры. Социально-психологический тренинг проводился со студентами Международного славянского университета в Македонии (Свети Николе) в 2006/2007 учебном году. В нем участвовали