

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201990676 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(51) Int. Cl. A61K 31/197 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.10.09

(54) ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРИТА

(31) 1617380.9

(32) 2016.10.13

(33) GB

(86) PCT/GB2017/053051

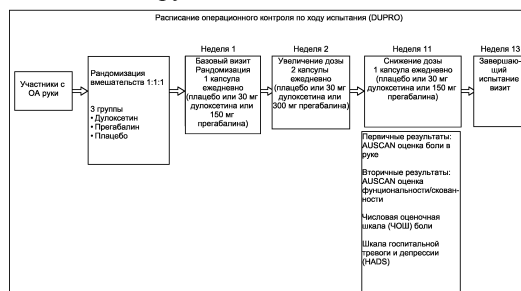
(87) WO 2018/069687 2018.04.19

(71) Заявитель:
СЕНТ ДЖОРДЖС ХОСПИТАЛ
МЕДИКАЛ СКУЛ (GB)

(72) Изобретатель:
Софат Нидхи (GB)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к лечению остеоартрита некоторыми производными гамма-аминомасляной кислоты. Пациенты, подлежащие лечению, включают пациентов с повышенной чувствительностью к боли. Раскрытые конкретные способы лечения включают способы, в которых производное гамма-аминомасляной кислоты вводят в виде единственного активного агента, а не в комбинации с другим активным агентом.



201990676

A1

A1

201990676

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРИТА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к лечению остеоартрита.

5

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Остеоартрит (ОА) представляет собой тип заболевания суставов, связанный с разрушением суставного хряща и подлежащей кости. Это наиболее распространенная форма артрита, поражающая значительную часть взрослого населения. Например, по последним оценкам, полученным от организации «Исследование Артрита в Великобритании» (Arthritis Research UK), в Соединенном Королевстве им могут быть поражены примерно треть людей в возрасте 45 лет и старше и примерно до половины людей в возрасте 75 лет и старше. ОА может поражать любой сустав, включая колено, бедро, кисть руки, запястье, ступню и лодыжку.

15 В частности, боль в руке становится все более распространенным заболеванием среди стареющего населения, причем ОА является ее основной причиной. По данным Arthritis Research UK, примерно у 1 из 6 пациентов, желающих лечиться от ОА, имеет место ОА руки или запястья.

Боль является основным симптомом ОА, побуждающим пациентов обращаться за медицинской помощью. Связанное с этим снижение функциональности, неспособность выполнять ежедневные задачи из-за боли и скованности значительно обременяет пациентов и службы по оказанию медицинской помощи. Многие национальные и международные рекомендации по лечению боли при ОА включают применение парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и даже опиоидов, но, тем не менее, многие пациенты продолжают страдать от боли, несмотря на применение этих мер. Результаты недавних мета-анализов и новых клинических испытаний противоречат действующим рекомендациям по лечению ОА; так, в них показано, что парацетамол обладает низкой эффективностью при лечении боли при ОА. Таким образом, для многих лечение боли при ОА является недостаточно эффективным, и необходимы новые подходы.

30

Обезболивающие препараты центрального действия были одобрены для лечения различных патологических состояний, имеющих болевой компонент. Например, дулоксетин является ингибитором обратного захвата серотонина и

норадреналина (СИОЗСН) и одобрен для лечения диабетической нейропатии. Он также показал эффективность в отношении исходов по боли при ОА коленного сустава (Chappell *et al.*, Pain 2009; 146(3): 253-60).

Другим примером обезболивающего препарата центрального действия является прегабалин, производное нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). В WO 98/003 167 описывается прегабалин, и открыто утверждается, что он подходит для лечения боли. Прегабалин клинически одобрен для лечения нейропатической боли. В одном из недавних исследований также говорится, что комбинация прегабалина и мелоксикама (НПВП, применяемый для лечения ОА) может быть более эффективной для лечения ОА коленного сустава, чем каждый из этих активных агентов по отдельности (Ohtori *et al.*, Yonsei Med J. 2013; 54(5): 1253-8).

Тем не менее, никакие экспериментальные данные на сегодняшний день не указывают на то, что прегабалин пригоден в качестве единственного активного агента для лечения ОА, и до сих пор не было опубликовано никаких клинических данных, подтверждающих какую-либо его эффективность при лечении ОА руки.

Недавние концепции в разработке новых терапевтических агентов для ОА включали направленность на конкретные аспекты заболевания. Такие агенты включали потенциальные терапевтические средства, действующие в отношении структурных изменений в суставе, включая синовит (Kingsbury *et al.*, Trials 2015; 16: 77) и поражения костного мозга (Bruyere *et al.*, Drugs and Aging. 2015; 32(3): 179-187).

Однако такие исследования также подчеркивают непредсказуемую природу состояния и его восприимчивость к лечению. Например, недавнее плацебо-контролируемое многоцентровое испытание показало, что препарат гидроксихлорохин, который успешно используется в течение многих лет при лечении ревматоидного артрита, не уменьшал боль по сравнению с плацебо у пациентов, страдающих первичным ОА руки (Basoki *et al.* Ann Rheum Dis 2015; 74: 188). Дополнительную иллюстрацию этой непредсказуемости терапевтического эффекта можно увидеть, сравнивая вышеописанные факты об эффективности дулоксетина в отношении исходов по боли при ОА коленного сустава с тем, что подробно описано в рабочих примерах в настоящем документе, где было показано, что это соединение оказывало эффект на болевые исходы при ОА руки не больше, чем плацебо.

Поэтому было бы желательно найти новые способы лечения ОА, в частности, ОА руки. Такие новые способы лечения предпочтительно должны быть подтверждены клиническими данными, демонстрирующими их эффективность. Также было бы желательно, чтобы такие новые способы лечения были направлены на
5 лечение определенных пациентов на основе ожидаемых особо эффективных результатов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящее время было обнаружено, что класс производных *гамма*-аминомасляной кислоты, включая прегабалин, обладает значительной эффективностью в снижении боли и улучшении функциональности суставов у
10 пациентов, страдающих от ОА руки. В частности, было обнаружено, что прегабалин демонстрирует значительно более высокую эффективность, чем альтернативный анальгетический препарат центрального действия, а именно хорошо известный
15 СИОЗСН дулоксетин, который в предыдущих сообщениях был предложен в качестве потенциального средства для лечения ОА коленного сустава.

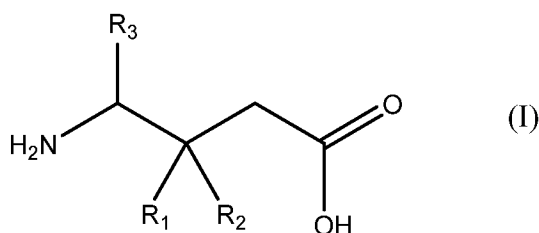
Кроме того, эффективность наблюдали при введении указанного соединения в качестве единственного активного агента и, таким образом, она полностью или частично не зависела от совместного введения с другим лекарственным средством для
20 снятия боли, таким как НПВП.

Более того, лечение производным *гамма*-аминомасляной кислоты может быть особенно подходящим для и/или достижения особенно благоприятных результатов у пациентов, у которых наблюдается повышенная чувствительность к боли. Лечение производным *гамма*-аминомасляной кислоты может включать снижение этой
25 повышенной чувствительности к боли.

Также лечение производным *гамма*-аминомасляной кислоты может быть особенно подходящим для и/или достижения особенно благоприятных результатов у пациентов с патологическим соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга. Кроме того, лечение производным *гамма*-аминомасляной кислоты может быть
30 особенно подходящим и/или при нем достигаются особенно благоприятные результаты у пациентов, которые страдали от ОА в течение определенного периода времени. Группы пациентов, для которых характерны конкретные сочетания из двух или более факторов: повышенной чувствительности к боли, профиля соотношения

mI/Glx в островках коры головного мозга и длительности заболевания, могут быть особенно подходящими для эффективного лечения.

Более конкретно, в настоящем изобретении предложено, согласно его первому аспекту, производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения в способе
5 лечения остеоартрита руки у пациента, нуждающегося в этом, где указанное производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



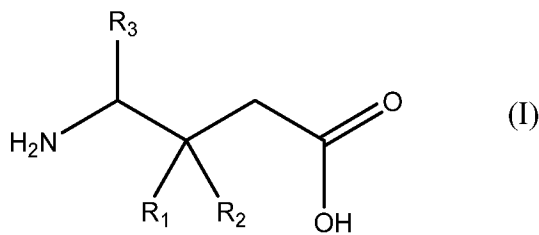
10 где

R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;

R₂ представляет собой водород или метильную группу; и

R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу.

В первом аспекте аналогичным образом предложено применение
15 производного *гамма*-аминомасляной кислоты для получения лекарственного средства для применения в способе лечения остеоартрита руки у нуждающегося в этом пациента, где указанное производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



20 где

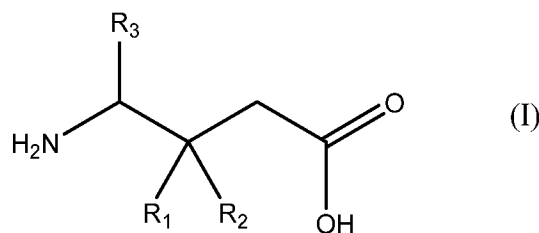
R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;

R₂ представляет собой водород или метильную группу; и

R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу.

В первом аспекте аналогичным образом предложен способ лечения
25 остеоартрита руки у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту

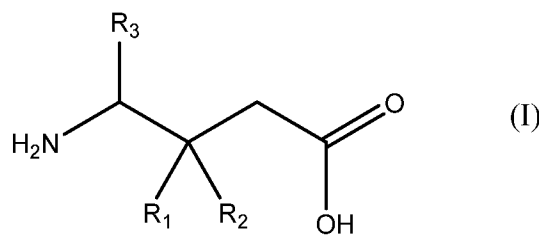
производного *гамма*-аминомасляной кислоты, которое представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где

- 5 R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;
 R₂ представляет собой водород или метильную группу; и
 R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу.

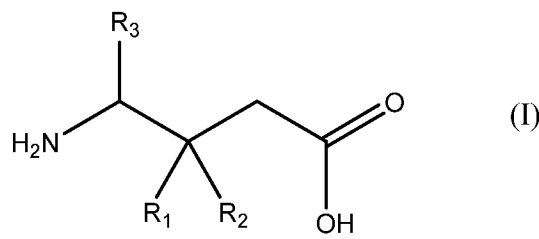
В настоящем изобретении также предложено, согласно его второму аспекту, производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения в способе лечения
 10 остеоартрита у нуждающегося в этом пациента, где указанный пациент имеет повышенную чувствительность к боли, и где указанное производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



15 где

- R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;
 R₂ представляет собой водород или метильную группу; и
 R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу.

Во втором аспекте аналогичным образом предложено применение
 20 производного *гамма*-аминомасляной кислоты для получения лекарственного средства для применения в способе лечения остеоартрита руки у нуждающегося в этом пациента, где указанный пациент имеет повышенную чувствительность к боли, и где указанное производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где

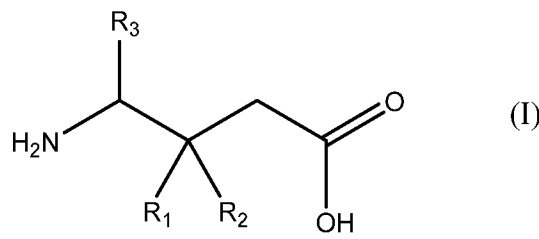
R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;

R₂ представляет собой водород или метильную группу; и

5 R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу.

Во втором аспекте аналогичным образом предложен способ лечения остеоартрита руки у нуждающегося в этом пациента, где указанный пациент имеет повышенную чувствительность к боли, и где указанный способ включает введение

10 соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где

R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;

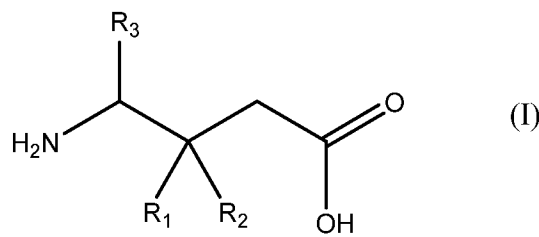
R₂ представляет собой водород или метильную группу; и

15 R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу.

Во втором аспекте ОА предпочтительно представляет собой ОА руки.

В настоящем изобретении также предложено, согласно его третьему аспекту, производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения в способе лечения остеоартрита у пациента, нуждающегося в этом, где указанный способ включает

20 введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты в качестве единственного активного агента, и где указанное производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где

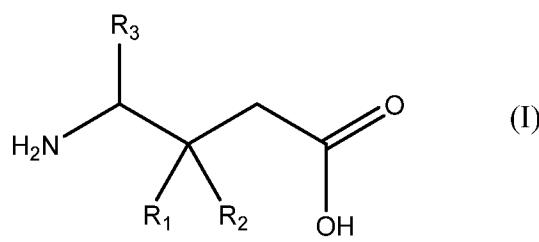
R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;

R₂ представляет собой водород или метильную группу; и

5 R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу.

В третьем аспекте аналогичным образом предложено применение производного *гамма*-аминомасляной кислоты для получения лекарственного средства для применения в способе лечения остеоартрита у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает введение производного *гамма*-аминомасляной

10 кислоты в качестве единственного активного агента, и где указанное производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где

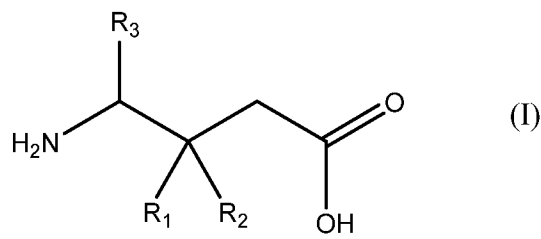
15 R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;

R₂ представляет собой водород или метильную группу; и

R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу.

В третьем аспекте аналогичным образом предложен способ лечения остеоартрита у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает

20 введение пациенту в качестве единственного активного агента производного *гамма*-аминомасляной кислоты, которое представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где

R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;

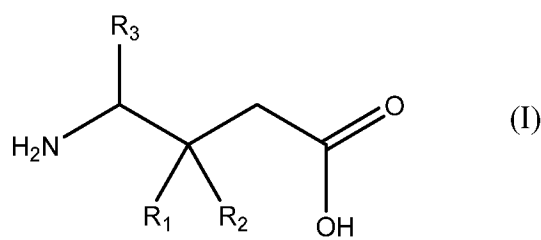
R₂ представляет собой водород или метильную группу; и

5 R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу.

В третьем аспекте ОА предпочтительно представляет собой ОА руки.

В настоящем изобретении также предложено, согласно его четвертому аспекту, производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения в способе лечения остеоартрита у нуждающегося в этом пациента, где указанное производное

10 *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где

R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;

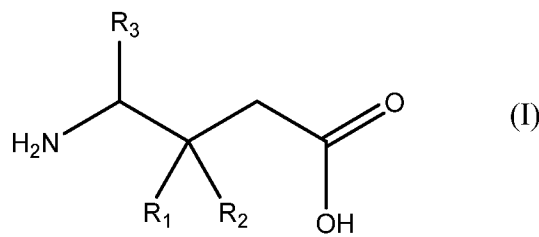
15 R₂ представляет собой водород или метильную группу; и

R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу;

при условии, что указанный способ не включает совместное введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты с мелоксикамом.

В четвертом аспекте аналогичным образом предложено применение

20 производного *гамма*-аминомасляной кислоты для получения лекарственного средства для применения в способе лечения остеоартрита у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты, и где указанное производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где

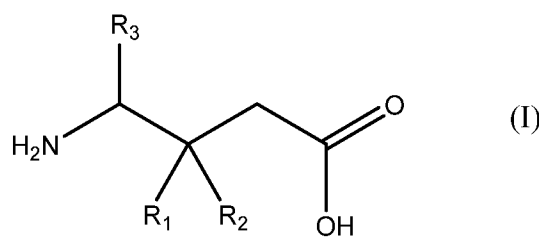
R_1 представляет собой C_{1-6} алкильную, фенильную или C_{3-6} циклоалкильную группу;

R_2 представляет собой водород или метильную группу; и

5 R_3 представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу;

при условии, что указанный способ не включает совместное введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты с мелоксикамом.

В четвертом аспекте аналогичным образом предложен способ лечения
остеоартрита у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ включает
10 введение пациенту производного *гамма*-аминомасляной кислоты, которое
представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую
соль



где

15 R_1 представляет собой C_{1-6} алкильную, фенильную или C_{3-6} циклоалкильную группу;

R_2 представляет собой водород или метильную группу; и

R_3 представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу;

при условии, что указанный способ не включает совместное введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты с мелоксикамом.

20 В четвертом аспекте ОА предпочтительно включает одно или более из
нижеперечисленных: ОА руки, ОА колена и ОА бедра и более предпочтительно
включает ОА руки (необязательно с, по меньшей мере, одним или обоими из ОА
колена и ОА бедра). В четвертом аспекте способ предпочтительно не включает
совместное введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты с НПВП.

25 Варианты реализации первого, второго, третьего и четвертого аспектов
включают следующее:

- (i) производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой прегабалин;
 - (ii) способ включает введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты в качестве единственного активного агента;
 - (iii) пациент имеет повышенную чувствительность к боли, и, необязательно, способ включает уменьшение указанной повышенной чувствительности к боли;
 - (iv) способ включает один, два или три из: уменьшения боли в суставе у пациента; улучшения функциональности сустава у пациента; и снижения скованности сустава у пациента;
 - (v) пациент характеризуется повышенным соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга;
 - (vi) пациент характеризуется сниженным соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга;
 - (vii) пациенту 65 лет или более; и
 - (viii) пациенту менее 65 лет.
- Во избежание сомнений, указанные варианты реализации могут быть объединены, если контекст явно не предписывает иное. Кроме того, указанные первый, второй и третий аспекты и их варианты реализации могут быть объединены с другими необязательными признаками согласно настоящему изобретению, как раскрыто в другом месте настоящего документа, если контекст явно не предписывает иное.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

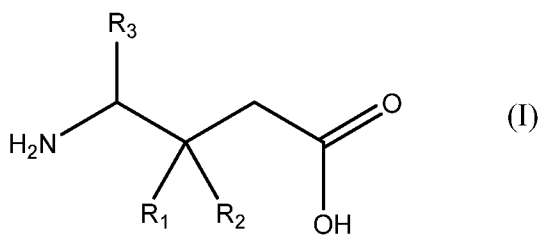
- На фигуре 1 схематически показан график испытаний, рассмотренный в Примере 1.
- На фигуре 2 показана блок-схема по сводному стандарту сообщения о клиническом исследовании (CONSORT) испытания, рассмотренного в Примере 1.
- На фигуре 3 показаны графики, демонстрирующие изменение боли, скованности и функциональности по AUSCAN в трех группах лечения, указанных в Примере 1.
- На фигуре 4 показаны данные для КСТ в БПД (Н/см²) из испытания, рассмотренного в Примере 1, демонстрирующие глобальные пороговые значения боли в суставах запястья и пальцев у участников с ОА руки по сравнению с

нормальными представителями контрольной группы, подобранными по возрасту и полу.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Производное гамма-аминомасляной кислоты

Производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где

- 10 R_1 представляет собой C_{1-6} алкильную, фенильную или C_{3-6} циклоалкильную группу;
 R_2 представляет собой водород или метильную группу; и
 R_3 представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу

- Алкильная группа может быть алкильной группой с прямой или разветвленной цепью. C_{1-6} алкил включает метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил. C_{3-6}
15 циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

- Предпочтительно R_1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, более предпочтительно группу $-(CH_2)_{0-2}-iC_4H_9$ и наиболее предпочтительно группу $-iC_4H_9$ (то есть изобутильную группу). Предпочтительно R_2 представляет собой водород. Предпочтительно R_3 представляет собой водород. Особенно предпочтительным
20 соединением формулы (I) является соединение, в котором R_1 представляет собой $-iC_4H_9$ группу, а R_2 и R_3 оба представляют собой водород. Особенно предпочтительным производным *гамма*-аминомасляной кислоты является соединение формулы (I), в которой R_1 представляет собой $-iC_4H_9$ группа, а R_2 и R_3 оба представляют собой водород.

- 25 Соединения формулы (I) могут содержать один или более асимметрических атомов углерода. Изобретение включает отдельные диастереомеры или энантиомеры и их смеси. Отдельные диастереомеры или энантиомеры могут быть получены или выделены способами, уже хорошо известными в данной области.

Наиболее предпочтительно соединение формулы (I) представляет собой прегабалин, то есть (3S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту. Например, производное гамма-аминомасляной кислоты представляет собой прегабалин.

Соединение формулы (I) может образовывать фармацевтически приемлемые соли и с кислотами, и с основаниями, причем и те, и другие могут быть органическими или неорганическими. Например, кислотно-аддитивная соль основного соединения может быть получена растворением свободного основания либо в водном или водно-спиртовом растворе, либо в других подходящих растворителях, содержащих соответствующую кислоту, и выделением соли выпариванием раствора.

Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, манделат, безилат и тозилат, а также соли натрия, калия и магния.

Синтетические способы получения соединений формулы (I) и их фармацевтических солей хорошо известны в данной области. Например, подходящие способы описаны в WO 98/003167, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Остеоартрит

Настоящее изобретение включает способ лечения остеоартрита (ОА), при этом ОА может включать один или более из ОА коленного сустава, ОА бедра, ОА кисти руки, ОА запястья, ОА стопы и ОА голеностопного сустава. Предпочтительно ОА включает ОА руки.

Во избежание сомнений, ссылки в настоящем документе на ОА руки и связанные с ним способы лечения ОА руки не исключают возможности того, что пациент также страдает ОА одного или более других суставов. Например, пациент, страдающий от ОА руки, может также страдать одним или более из ОА коленного сустава, ОА бедра, ОА запястья, ОА стопы и ОА голеностопного сустава, такими как одно или оба из ОА бедра и ОА коленного сустава.

ОА состоит из разных фенотипов. При первичном ОА мало или совсем нет других сопутствующих заболеваний, способствующих патологии ОА. Типичные признаки включают деградацию хряща, образование остеофитов с костными кистами и склероз. Такой ОА чаще всего может поражать руки, колени, бедра и позвоночник.

Кроме того, распознают пациентов с вторичным ОА, например, с посттравматическим артритом, болезнью отложения пирофосфата кальция, гемохроматозом, или пациентов с обостряющими факторами, связанными с первичным ОА, например, с воспалительным или генетическим фактором. Группы "риска" по генетической предрасположенности к ОА включают людей с мутациями коллагена типа II, например, с синдромом Стиклера и синдромом Маршалла. У пациентов с такими генетическими дефектами часто развивается ранний и агрессивный ОА.

ОА может быть первичным ОА или вторичным ОА. В частности, пациент может иметь либо первичный, либо вторичный ОА. В одном варианте реализации пациент имеет первичный ОА. В альтернативном варианте реализации пациент имеет вторичный ОА.

Введение в качестве единственного активного агента или в отсутствие, или в присутствии определенных активных агентов

В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению производное *гамма*-аминомасляной кислоты вводят в виде единственного активного агента. Одним аспектом согласно настоящему изобретению является неожиданное открытие, что производное *гамма*-аминомасляной кислоты, такое как прегабалин, клинически эффективно при лечении ОА без необходимости одновременного введения с НПВП, применение которого при лечении ОА уже хорошо известно.

Введение «в качестве единственного активного агента» означает, что в течение периода лечения производным *гамма*-аминомасляной кислоты для лечения ОА не вводят никакое другое фармацевтически активное соединение. Другие фармацевтически активные соединения для лечения ОА включают парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды и анальгетики центрального действия, отличные от производного *гамма*-аминомасляной кислоты.

В целом, введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты в качестве единственного активного агента не исключает совместное введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты с веществами, которые вводят для терапевтических целей, отличных от лечения ОА. Например, у пациента, страдающего ОА и другим патологическим состоянием, например, не связанным с ОА с медицинской точки зрения, введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты в качестве

единственного активного агента не исключает введения в течение периода лечения производным *гамма*-аминомасляной кислоты одного или более активных агентов для лечения состояния, отличного от ОА.

Согласно настоящему изобретению производное *гамма*-аминомасляной кислоты предпочтительно не вводят совместно с НПВП, например, его не вводят совместно с мелоксикамом.

Необязательно производное *гамма*-аминомасляной кислоты не вводят совместно с опиоидом. Необязательно производное *гамма*-аминомасляной кислоты не вводят совместно с другим обезболивающим препаратом центрального действия, например, дулоксетином. Необязательно производное *гамма*-аминомасляной кислоты не вводят совместно с парацетамолом.

В альтернативном варианте, однако, в тех аспектах, где не указано, что производное *гамма*-аминомасляной кислоты вводят в виде единственного активного агента (такой как первый и второй аспекты, как определено в другом месте в настоящем документе), его можно вводить совместно с одним или более другими активными веществами, используемыми при лечении ОА, например, парацетамолом, НПВП, опиоидом или другим обезболивающим лекарственным средством центрального действия. В одном таком варианте реализации в качестве «средства неотложной помощи» совместно вводят парацетамол в том случае, если либо пациент, либо ответственный практикующий врач считают симптомы пациента (например, интенсивность боли или отсутствие функциональности сустава) достаточно серьезными.

Производное *гамма*-аминомасляной кислоты также можно вводить совместно с НПВП, то есть соответствующий способ лечения может включать совместное введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты с НПВП. Таким образом, изобретение охватывает комбинированный продукт, содержащий производное *гамма*-аминомасляной кислоты и НПВП для применения в соответствующем способе лечения; комбинированный продукт может содержать производное *гамма*-аминомасляной кислоты и НПВП в одной фармацевтической композиции или в отдельных фармацевтических композициях. Такая комбинированная терапия может характеризоваться синергетическим эффектом; в частности, достигнутая терапевтическая эффективность может быть выше ожидаемой, например, на

аддитивной основе, по сравнению с эффективностью, связанной с соответствующими монотерапиями.

Совместное введение включает комбинированное, одновременное и последовательное введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты и одного или более других активных агентов.

Эффекты лечения

Другим аспектом согласно настоящему изобретению является обнаружение того, что производное *гамма*-аминомасляной кислоты, такое как прегабалин, обеспечивает существенные благоприятные эффекты специфической природы при лечении ОА, которые неожиданно оказываются значительно более выраженными, чем при лечении соединением сравнения дулоксетином. Как и прегабалин, дулоксетин является анальгетическим соединением центрального действия. Однако, в отличие от прегабалина, дулоксетин ранее был протестирован в качестве единственного активного агента в клинических испытаниях ОА, в частности в котором было обнаружено, что он демонстрирует эффективность в отношении исходов по боли при ОА коленного сустава (Chappell et al., Pain 2009; 146(3): 253-60). Значительно повышенная эффективность прегабалина по сравнению с дулоксетином при лечении ОА руки является неожиданной в свете указанной предыдущей работы.

Благоприятные эффекты лечения производным *гамма*-аминомасляной кислоты включают один или более из:

- (i) уменьшения боли в суставе у пациента;
- (ii) улучшения функциональности сустава у пациента; и
- (iii) снижения скованности сустава у пациента.

В тех случаях, когда подвергаемым лечению ОА является ОА руки, соответствующие суставы при боли в суставе, нарушении функции сустава и скованности сустава - это, конечно, суставы руки. Таким образом, оказываемые благоприятные эффекты соответствуют одному или более из: уменьшения боли в руке, улучшения функциональности руки и уменьшения скованности руки.

Предпочтительно две или более и, наиболее предпочтительно, все вышеуказанные: боль, функциональность и скованность, улучшаются при лечении производным *гамма*-аминомасляной кислоты.

Благоприятные эффекты могут быть оценены с применением рутинных методик, которые хорошо известны в данной области. Например, в случае лечения ОА руки, эффекты уменьшения боли в руке, улучшения функциональности руки и уменьшения скованности руки могут быть оценены в одном неограничивающем варианте реализации согласно «рейтинговой шкале австралийского / канадского индекса остеоартрита рук» (AUSCAN) 3.1. Больше иллюстративных подробностей приведено в Примере 1.

Другие благоприятные эффекты, которые могут быть достигнуты при лечении в соответствии с настоящим изобретением, могут включать уменьшение боли, измеряемой в соответствии с оценкой боли по числовой оценочной шкале (ЧОШ) (0-10), а также любую из многочисленных других широко используемых методик оценки боли, включая, но не ограничивая тем, что обсуждалось в настоящих Примерах.

Еще одним благоприятным эффектом, который может быть достигнут при лечении в соответствии с настоящим изобретением, является снижение чувствительности к боли, особенно у пациентов, имевших повышенную чувствительность к боли до лечения производным *гамма*-аминомасляной кислоты. Дополнительные подробности способов оценки чувствительности к боли и ее изменений представлены в настоящем документе в другом месте.

Группы пациентов

Пациент, как правило, является пациентом-человеком.

Еще одним аспектом согласно настоящему изобретению является обнаружение того факта, что производное *гамма*-аминомасляной кислоты может быть особенно эффективно нацелено на определенных пациентов. Под «особенно эффективно нацелено» подразумевается, что введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты конкретным пациентам обеспечивает благоприятные эффекты (например, такие как специфические эффекты, описанные в другом месте в настоящем документе) в большей степени, чем введение другим пациентам, страдающим ОА.

Чувствительность к боли

Одной из групп пациентов, которым может быть особенно полезно лечение в соответствии с настоящим изобретением, являются пациенты с повышенной чувствительностью к боли.

Чувствительность к боли относится к субъективной оценке пациентом величины боли, фактическая величина которой является фиксированной. Специалист

в данной области может легко измерить чувствительность к боли, например, используя любой из многих хорошо известных и научно признанных методов для измерения болевого порога.

Предпочтительно, повышенная чувствительность к боли соответствует
5 повышенной чувствительности к боли вблизи сустава или суставов, связанных с ОА, подлежащим лечению. Например, если лечение включает лечение ОА руки, пациент может иметь повышенную чувствительность к боли в руке.

Один из примеров подходящего способа измерения чувствительности к боли
10 включает тестирование болевого порога давления (БПД) пациента, например, с применением альгометра. Один иллюстративный вариант реализации в контексте ОА руки включает регистрацию болевых порогов давления с помощью альгометра в некоторых или во всех 30 суставах рук и запястий (например, во всех 30 суставах); такой подход более подробно описан в Примере 1.

Повышенная чувствительность к боли означает, что пациент более
15 чувствителен к боли, например, имеет более низкий болевой порог, такой как более низкий болевой порог давления (БПД), чем контрольный уровень. Разница между чувствительностью пациента к боли и контрольной величиной, как правило, значительна при измерении согласно соответствующей статистической методике. Методы определения повышенной чувствительности к боли, когда чувствительность
20 к боли измеряют определенным образом, являются рутинными и легко осуществляются специалистами в данной области; они также приведены в Примерах.

В одном варианте реализации контрольный уровень соответствует средней чувствительности к боли субъектов, отличных от пациента. Субъекты, отличные от
25 пациента, могут соответствовать пациенту по возрасту и также могут подвергаться скринингу для исключения других потенциально мешающих факторов. Субъекты, отличные от пациента, могут иметь ОА, например, у них также может быть ОА руки (что означает, что повышенная чувствительность к боли у пациента указывает на повышенную чувствительность к боли по сравнению с популяцией пациентов в целом, имеющих ОА). Альтернативно, субъекты, отличные от пациента, могут не
30 иметь ОА (что означает, что повышенная чувствительность к боли у пациента указывает на повышенную чувствительность к боли по сравнению с субъектами, не имеющими ОА). Еще одна альтернатива заключается в том, что субъекты, отличные от пациента, включают комбинацию тех, кто имеет ОА и не имеет ОА.

В другом варианте реализации контрольный уровень вместо указанного соответствует чувствительности к боли самого пациента, но измеренной в более раннее время. Таким образом, пациент - это тот же самый пациент, у которого чувствительность к боли со временем увеличилась. Обнаружение увеличения чувствительности к боли может указывать на то, что пациент особенно восприимчив к лечению в соответствии с настоящим изобретением. В одном неограничивающем примере повышенная чувствительность к боли соответствует увеличению чувствительности к боли в течение периода до пяти лет (например, от 3 до 5 лет). В другом неограничивающем примере повышенная чувствительность к боли соответствует увеличению чувствительности к боли в течение периода от 6 до 12 месяцев, или от 3 до 6 месяцев, или от 1 до 3 месяцев.

Лечение в соответствии с настоящим изобретением может приводить к снижению чувствительности к боли у пациента. Снижение чувствительности к боли, конечно, можно определить путем сравнения чувствительности к боли, измеренной в соответствии с выбранным тестом, до начала лечения, с чувствительностью к боли, измеренной в соответствии с тем же тестом, во время и/или после кульминации лечения.

Аномальное соотношение mI/Glx

Другая группа пациентов, которым может быть особенно полезно лечение в соответствии с настоящим изобретением, включает пациентов, имеющих аномальное соотношение mI/Glx в островках коры головного мозга. mI относится к количеству мио-инозитола, Glx относится к общему количеству глутаминовой кислоты (Glu) и глутамина (Gln).

Иллюстративный способ определения количеств mI и Glx в островках коры головного мозга приведен в Примере 2. Разумеется, также можно использовать другие подходящие методы.

Было обнаружено, что аномальное соотношение mI/Glx в островках коры головного мозга у субъекта коррелирует с ощущаемой болью у пациентов с ОА, что само по себе коррелирует с механизмами сенсibilизации, предполагающими восприимчивость к лечению производным *гамма*-аминомасляной кислоты, таким как прегабалин. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, определение аномального соотношения mI/Glx в островках коры головного мозга, как указано далее в настоящем документе, у пациента, страдающего ОА, может, таким образом,

обеспечить мотивацию для лечения производным *гамма*-аминомасляной кислоты, таким как прегабалин.

Аномальный уровень соотношения mI/Glx в островках коры головного мозга означает значительное изменение соотношения mI/Glx в островках коры головного
5 мозга относительно контрольного уровня. Значительное изменение обычно означает изменение, которое является значительным при измерении в соответствии с соответствующим статистическим методом. Подходящие методики хорошо известны в данной области и приведены в Примерах.

В одном варианте реализации контрольный уровень соответствует среднему
10 соотношению mI/Glx в островках коры головного мозга субъектов, отличных от пациента. Субъекты, отличные от пациента, могут соответствовать пациенту по возрасту и могут дополнительно подвергаться скринингу для исключения других потенциально мешающих факторов. Субъекты, отличные от пациента, могут иметь ОА, например, у них также может быть ОА руки. Альтернативно, субъекты, отличные
15 от пациента, могут не иметь ОА. Еще одна альтернатива заключается в том, что субъекты, отличные от пациента, включают комбинацию тех, кто имеет ОА и не имеет ОА.

В другом варианте реализации вместо указанного контрольный уровень соответствует соотношению mI/Glx в островках коры головного мозга самого
20 пациента, но измеренного в более раннее время. Таким образом, пациент - это сам пациент, у которого соотношение mI/Glx в островках коры головного мозга изменилось с течением времени. В одном неограничивающем примере соотношение mI/Glx в островках коры головного мозга соответствует изменению соотношения mI/Glx в островках коры головного мозга в течение периода до пяти лет (например,
25 от 3 до 5 лет). В другом неограничивающем примере повышенная чувствительность к боли соответствует изменению соотношения mI/Glx в островках коры головного мозга в течение периода от 6 до 12 месяцев, или от 3 до 6 месяцев, или от 1 до 3 месяцев.

Не желая быть привязанными к какой-либо теории, полагают, что аномальный
30 уровень соотношения mI/Glx в островках коры головного мозга также может коррелировать с возрастом пациента. Например, считают (в том числе в свете результатов, представленных в прилагаемых Примерах), что происхождение боли, лежащей в основе ОА, которая проявляется, в частности, в наблюдаемом аномальном

соотношении mI/Glx в островках коры головного мозга, может изменяться с возрастом. Например, сенсibiliзирующий компонент может становиться более заметным с возрастом. Компонент, который становится с возрастом преобладающим в большей степени, может быть особенно восприимчив к лечению производным *гамма*-аминомасляной кислоты.

Так, например, повышенное соотношение mI/Glx в островках коры головного мозга может быть аномальным соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга, что указывает на особую восприимчивость к лечению в соответствии с настоящим изобретением у пожилого пациента, тогда как пониженное соотношение mI/Glx в островках коры головного мозга может быть аномальным соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга, что свидетельствует об особой восприимчивости к лечению в соответствии с настоящим изобретением у более молодого пациента. Под «пожилым пациентом» подразумевается, что возраст пациента может быть больше или равен, например, 50 лет или предпочтительно 55 лет, более предпочтительно 60 лет и ещё более предпочтительно 65 лет. Под «более молодым пациентом» подразумевается, что возраст пациента может быть меньше, например, 75 лет или предпочтительно 70 лет и более предпочтительно 65 лет.

В одном варианте реализации пациент характеризуется повышенным соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга. Предпочтительно указанному пациенту 65 лет или более.

В другом варианте реализации пациент характеризуется пониженным соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга. Предпочтительно указанному пациенту менее 65 лет.

Длительность заболевания

Еще одна группа пациентов, которым может быть особенно полезно лечение в соответствии с настоящим изобретением - это пациенты, которые страдали от ОА в течение особенно длительного периода времени. Не желая быть привязанными к какой-либо теории, лечение обычными средствами (например, с применением парацетамола, НПВП, опиоидов и других стратегий) может быть менее эффективным или даже совершенно неэффективным для таких пациентов, что означает, что лечение производным *гамма*-аминомасляной кислоты может быть связано с особенно благоприятными эффектами по сравнению с обычными средствами. Альтернативно или дополнительно, происхождение боли, лежащей в основе ОА, может изменяться в

зависимости от продолжительности заболевания. Например, сенсibiliзирующий компонент может стать более заметным с увеличением продолжительности заболевания. Компонент, который становится все более преобладающим со временем, может быть особенно восприимчивым к лечению производным *гамма*-аминомасляной кислоты.

Соответственно, лечение производным *гамма*-аминомасляной кислоты может быть особенно полезным для пациентов, которые страдали от ОА в течение по меньшей мере 1 года, предпочтительно по меньшей мере 2 лет, более предпочтительно по меньшей мере 5 лет и наиболее предпочтительно по меньшей мере 10 лет. Например, лечение производным *гамма*-аминомасляной кислоты может быть особенно полезным для пациентов, у которых впервые был диагностирован ОА, по меньшей мере, один год, предпочтительно, по меньшей мере, 2 года, более предпочтительно, по меньшей мере, 5 лет и наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 10 лет назад.

15 *Пациенты, для которых существующие методы лечения неэффективны*

Еще одной группой пациентов, которым может быть особенно полезно лечение в соответствии с настоящим изобретением, являются пациенты, у которых лечение парацетамолом, НПВП и/или опиатами утратило обезболивающее действие или связано с неприятными побочными эффектами. В частности, пациентом может быть тот, для кого лечение одним или более из (а) парацетамола, (б) НПВП и (в) опиатов, например, всех (а) - (в), не является терапевтически эффективным, при этом терапевтически эффективный означает по меньшей мере один клинически значимый положительный эффект без клинически недопустимого профиля побочных эффектов. Медицинские работники, конечно, легко могут в рамках своей повседневной работы определить, когда лечение определенным лекарственным соединением не является (или больше не является) терапевтически эффективным в этом контексте. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты обеспечивает альтернативную стратегию лечения, имеющую иную механистическую основу, для пациентов, для которых такие традиционные методы лечения отсутствуют или более не доступны.

30

Фармацевтические композиции

Производное *гамма*-аминомасляной кислоты может быть введено в виде фармацевтической композиции любым подходящим путем. Например, введение

может быть пероральным (в виде сиропов, таблеток, капсул, пастилок, препаратов с контролируемым высвобождением, быстрорастворимых препаратов и т.д.), местным (в виде кремов, мазей, лосьонов, назальных спреев или аэрозолей и т.д.), путем инъекции (подкожных, внутрикожных, внутримышечных, внутривенных и т.д.) или
5 путем ингаляции (в виде сухого порошка, раствора, дисперсии и т.д.). В иллюстративном варианте реализации производное *гамма*-аминомасляной кислоты является составной частью рецептуры для пероральной доставки, например, в твердой форме (таких как таблетки или капсулы). Например, могут быть использованы композиции, составленные для пероральной доставки, идентичные или основанные
10 на коммерчески доступных формах прегабалина для применения для лечения согласно утвержденным в настоящее время показаниям.

Фармацевтические композиции, содержащие производное *гамма*-аминомасляной кислоты, могут быть получены любым подходящим способом, известным специалистам в данной области. Фармацевтические композиции обычно
15 содержат один или более фармацевтически приемлемых наполнителей или разбавителей.

Один или более фармацевтически приемлемых наполнителей или разбавителей могут быть любыми подходящими наполнителями или разбавителями. Например, фармацевтическая композиция, которая представляет собой твердую
20 пероральную форму, может содержать вместе с активным соединением разбавители, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие вещества, например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связующие агенты; например, крахмалы, аравийскую камедь, желатин,
25 метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; дезагрегирующие агенты, например, крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натриевую соль гликолята крахмала; шипучие смеси; красители; подсластители; смачивающие агенты, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и в целом нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в
30 фармацевтических составах. Такие фармацевтические препараты могут быть изготовлены известным способом, например, с помощью процессов смешивания, гранулирования, таблетирования, нанесения сахарного покрытия или пленочного покрытия.

Фармацевтическая композиция, которая представляет собой жидкую дисперсию для перорального введения, может представлять собой сироп, эмульсию и суспензию. Сиропа могут содержать в качестве носителей, например, сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннитом и/или сорбитом.

5 Суспензии и эмульсии могут содержать в качестве носителя, например, природную камедь, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт. Суспензия или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать вместе с активным соединением фармацевтически приемлемый носитель, например, стерильную воду, оливковое
10 масло, этилолеат, гликоли, например, пропиленгликоль и, если требуется, подходящее количество гидрохлорида лидокаина.

Растворы для инъекций или инфузий могут содержать в качестве носителя, например, стерильную воду или, предпочтительно, они могут быть в форме стерильных водных изотонических солевых растворов.

15 В той степени, в которой лежащий в основе способ не включает введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты в качестве единственного активного агента (как обсуждается в другом месте в настоящем документе), фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать дополнительные активные ингредиенты, такие как дополнительный терапевтический или
20 профилактический агент, предназначенный, например, для лечения того же или другого состояния или для других целей, таких как уменьшение побочных эффектов.

Дозировки

Подходящая дозировка производного *гамма*-аминомасляной кислоты может быть определена квалифицированным врачом. В описанных в настоящем документе
25 способах производное *гамма*-аминомасляной кислоты вводят пациенту в эффективном количестве. Эффективный в этом контексте означает, что пациент испытывает значительный положительный эффект, например, один или более эффектов, обсуждаемых в другом месте данного документа. Таким образом, эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное
30 количество.

Дозировка производного *гамма*-аминомасляной кислоты может обычно находиться в диапазоне от примерно 1 до примерно 1000 мг, предпочтительно от примерно 1 до примерно 600 мг в день, более предпочтительно от примерно 50 до

примерно 500 мг в день, например, примерно от 100 до 400 мг в день. Дозировка производного *гамма*-аминомасляной кислоты может обычно находиться в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 15 мг/кг в день, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг в день, более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 7,5 мг/кг в день, например, примерно от 1,5 до 6 мг/кг в день. Однако дозировки могут варьироваться в зависимости от потребности пациента, тяжести состояния, которое подвергают лечению, и конкретного используемого соединения.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества фармакокинетических факторов, включая активность конкретных используемых композиций по настоящему изобретению, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного используемого соединения, продолжительность лечения, другие лекарства, соединения и/или материалы, используемые в сочетании с конкретными применяемыми композициями, возраст, пол, вес, состояние, общее здоровье и предыдущая история болезни пациента, которого подвергают лечению, и аналогичные факторы, хорошо известные в медицине.

Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, может быть введена одна доза, могут вводиться с течением времени несколько разделенных доз, или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена, как указано, в зависимости от терапевтической ситуации. Используемая в настоящем документе единичная лекарственная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъектов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем.

Введение может быть в виде одной или нескольких доз. Многократные дозы могут вводиться одним и тем же или разными путями и в одни и те же или разные места. Альтернативно, дозы могут быть получены с помощью состава с замедленным высвобождением, и в этом случае требуется менее частое введение. Дозировка и частота могут варьироваться в зависимости от периода полувыведения лекарств у пациента и длительности требуемого лечения.

Определение правильной дозировки для конкретных ситуаций находится в пределах квалификации специалистов в данной области.

ПРИМЕР 1

Было проведено испытание с целью проверить анальгетические эффекты анальгетиков центрального действия дулоксетина и прегабалина при болезненном ОА руки, невосприимчивом к обычным анальгетикам. Безопасность и переносимость
5 этих препаратов, использованных в данном контексте, были повторно изучены, а также были оценены меры по сенсibilизации боли.

Методы

Дизайн исследования и участники

Этическое одобрение было предоставлено Управлением исследований в
10 области здравоохранения Великобритании № 12/LO/0047. Регистрация участников с ОА руки проводилась в ревматологических клиниках и в учреждениях общей практики по всему региону Южного Лондона в рамках сети клинических исследований (CRN) Национального института исследований в области здравоохранения (NIHR). Представители контрольной группы по измерению уровня
15 боли, не имеющие ОА, были набраны через постерную рекламу.

Критерии включения: Участники соответствовали критериям отбора для скрининга, если они были в возрасте 40-75 лет, имели ОА руки, диагностированный по критериям американской коллегии ревматологов ACR (Altman et al., Arthritis and Rheumatism 1990; 33(11): 1601-10), подтвержденный ревматологом, и испытывали
20 боль на уровне по меньшей мере 5 или выше по числовой оценочной шкале (ЧОШ) 0-10. Критерии также указывали на то, что участники испытывают постоянную боль, несмотря на обычное лечение, которое включало парацетамол и/или НПВП, в соответствии с рекомендациями Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (UK NICE) для ОА. Все
25 участники прошли базовую рентгенографию рук, чтобы подтвердить рентгенологические признаки ОА. Рентгенографические заключения были использованы для подтверждения рентгенографических признаков ОА по критериям ACR по меньшей мере 3 пораженных суставов с оценкой Келлгрена-Лоуренса (Kellgren et al., Ann Rheum Dis 1957; 1 (4): 494-502) 2 или выше, по меньшей мере, в 3
30 пораженных суставах. Рентгенографическая оценка была выполнена после тренировочной сессии 2 исследователями независимо друг от друга. Участники были проинформированы о том, что они пройдут болевое тестирование, включая тесты на сенсibilизацию в рамках данного исследования.

Критерии исключения

Исключение включало другие ревматологические диагнозы, например, (ревматоидный артрит, псориатический артрит, системная красная волчанка (SLE), фибромиалгия), текущая или планируемая беременность, противопоказания к
5 применению дулоксетина или прегабалина, история клинически диагностированной депрессии или тревожного расстройства, недавняя операция или предыдущее применение дулоксетина или прегабалина из-за потенциальных эффектов смещения или эффектов смещения.

Рандомизация и процедуры

10 Препараты для исследования поставлялись компанией Sharp Clinical Services (ранее Bilcare GCS (Europe), Powys, UK), которая капсулировала таблетки прегабалина по 150 мг или дулоксетина по 30 мг и получила визуально идентичные плацебо-капсулы. Произвольная последовательность распределения с размером блока девять была сгенерирована производителем и реализована через последовательно
15 пронумерованные контейнеры. Ни участники, ни исследователи не были осведомлены о назначении лечения до момента блокировки данных. Необходимое раскрытие данных было выполнено независимо от исследователей и проведено сотрудниками аптеки при клинической больнице Университета Святого Георгия трастового фонда клинических испытаний NHS (Национальной службы
20 здравоохранения Великобритании).

График испытаний обобщен на фигуре 1. Участникам были случайным образом назначены дулоксетин 30 мг, прегабалин 150 мг или соответствующее плацебо, начиная с одной капсулы в течение одной недели, постепенно увеличивая до одной капсулы два раза в день со 2-й по 11-ю неделю, а затем со снижением до одной
25 капсулы в последнюю 12-ю неделю, чтобы обеспечить минимальные побочные эффекты отмены. Участникам выдавали карту-дневник с их лекарствами, которую необходимо было заполнять ежедневно для оценки боли по ВАШ. Рандомизация проводилась 1:1:1 для дулоксетина, прегабалина и плацебо. Протокол рекомендовал участникам записывать применение средств экстренной терапии (парацетамол до 4 г
30 в день) в своей карте-дневнике. Введение перорального прегабалина или дулоксетина без контроля плацебо было запрещено. Вся остальная помощь была по усмотрению лечащих врачей.

Объективные измерения боли на исходном уровне и через 13 недель включали количественное сенсорное тестирование (КСТ) и магнитно-резонансную томографию головного мозга (МРТ) (приведено отдельно в Примере 2 ниже).

Результаты

5 Первичной конечной точкой была шкала оценки 3.1 австралийского / канадского индекса остеоартрита рук (AUSCAN) с подшкалами боли, которая является подтвержденным показателем боли в руке, скованности и функциональности руки в клинических испытаниях ОА руки (Bellamy et al., Артрит. Care Res (Hoboken) 2015; 67(7): 972-80). На основании рекомендаций IMMPACT (инициатива по методам, измерениям и оценке боли в клинических исследованиях) для болевых испытаний (Dworkin et al., Pain 2005; 113: 9-19) были собраны первичные конечные данные для подкласса боли по AUSCAN. Первичной конечной точкой было изменение боли по AUSCAN между исходным уровнем и 13 неделями. Симптомы, о которых сообщали пациенты, были зарегистрированы в трех сферах, и участников просили записывать свои оценки на основе симптомов «за последние 48 часов». Отчет о боли состоит из 5 вопросов, оцениваемых по 0-100 мм каждый, для боли в руках в состоянии покоя, при захвате предметов, повороте и сдавливании предметов, из расчета суммарно 500.

Для данных о вторичных результатах были зарегистрированы шкалы скованности и функциональности по AUSCAN; в которых имел место один вопрос о симптомах скованности (0-100 мм) и 3 вопроса о тестировании функциональности (0-100 мм каждый). Дополнительные вторичные результаты включали числовую оценочную шкалу (ЧОШ) с рейтингом по боли 0-10, шкалу госпитальной тревоги и депрессии (HADS) (Bjelland et al., Journal of Psychosomatic Research. 2002; 52(2): 69-77) и измерения сенсibilизации боли в трех группах лечения на исходном уровне и на 13 неделе. Операционные определения для всех конечных точек, включая временные точки для сравнений, были определены проспективно в протоколе испытания.

Количественное сенсорное тестирование было использовано для получения объективных показателей периферической болевой сенсibilизации, как описано в Wajed et al., Rheumatology 2011; 50 (suppl 3): iii91 (129). Вкратце, болевые пороги давления (БПД) регистрировали с помощью портативного альгометра (Wagner instruments, США) во всех 30 суставах рук и запястий, и среднее значение трех измерений фиксировали в килопаскалях (кПа). Все показания были получены после

того, как исследовательская группа прошла тренировку (NS и AH). Сравнения проводились между контрольными участниками без ОА и группой с ОА руки.

Все первичные данные были введены дважды и проверены на согласованность. Вторичные данные были проверены после их ввода.

5 *Статистический анализ*

Размер выборки основывался на рекомендациях OARSI (Международного общества по изучению остеоартрита) для RST при ОА руки (Kloppenburger et al., Osteoarthritis Cartilage 2015; 23(5): 772-86). При оценке боли по AUSCAN цель состояла в том, чтобы определить стандартное отклонение 80 между исходным уровнем и после лечения через 13 недель, используя оценку боли по AUSCAN в качестве первичного показателя результата с сигмой 90. С 16 участниками в каждой группе, была достигнута 80%-ая статистическая мощность с уровнем значимости 0,05. Это означало привлечение до 22 участников на лечебную группу, учитывая индекс выбывших из исследования 25%, что дало общее количество участников интервенционного исследования в 65 персон, чтобы достичь желаемой статистической мощности. Результаты AUSCAN по боли, скованности и функциональности представлены в виде средних значений и 95%-х доверительных интервалов. Сличения между группами анализировали по U-критерию Манна-Уитни. Базовые характеристики в каждой группе показаны средними значениями и стандартным отклонением. Сличение методом дисперсионного анализа ANOVA между группами дулоксетина, прегабалина и плацебо было проведено со статистической значимостью при $p < 0,05$, использованном для сравнения любых значимых различий в группах прегабалина, дулоксетина или плацебо по возрасту, индексу массы тела, среднему исходному баллу оценки боли по AUSCAN, средней исходной числовой оценочной шкалы (ЧОШ), средней базовой шкале госпитальной тревоги и депрессии (HADS) и средней продолжительности диагноза. IBM SPSS Statistics 21.0 использовали для всех анализов, и графики были построены с применением Graphpad Prism версии 6.

Роль источника финансирования

Испытание было проведено по инициативе исследователя и финансировалось сетью клинических исследований NIHR Великобритании и грантом фонда Роузтри (Rosetree Trust) с кодом CM11-F1. Спонсоры исследования не участвовали в планировании

исследования, сборе данных, анализе данных, интерпретации данных или написании отчета.

Результаты

Характеристики пациентов и лечения ОА руки

5 В период с апреля 2013 года по апрель 2016 года на основе диаграммы CONSORT (Фиг. 2) в исследование было включено 85 участников. В общей сложности 21 участник был рандомизирован на дулоксетин, еще 22 на прегабалин и 22 на плацебо, соответственно. Было зарегистрировано 20 сопоставимых по возрасту пациентов, включенных в исследования, без ОА руки. При регистрации 56%
10 участников исследования принимали обычный парацетамол до 4 г в день, а 53% основной группы принимали дополнительные пероральные НПВП или опиоидные анальгетики. Все 65 участников, которые были рандомизированы на лечение, были включены в анализ в соответствии с результатами рандомизации. В общей сложности 42 участника завершили испытание к концу 12 недели и были включены в анализы
15 согласно протоколу. Исходные характеристики исследуемой популяции демонстрируют, что все три группы лечения, рандомизированные по дулоксетину, прегабалину и плацебо, были хорошо сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, исходному баллу боли по AUSCAN и продолжительности диагноза без статистически значимой разницы между группами (таблица 1).

20

Характеристика	Прегабалин (n=17)	Дулоксетин (n=16)	Плацебо (n=19)
Средний (станд. откл.) возраст (годы)	63,3 (4,6)	61,1 (6,7)	62,5 (9,1)
Женщины	16 (94,1)	12 (75,0)	17 (89,5)
Белые	15 (88,2)	15 (93,8)	15 (78,9)
Темнокожие			
Азиаты	2 (11,8)	1 (6,2)	1 (5,3)
Другие			3 (15,8)
Средний индекс массы тела (станд. откл.)	27,1 (6,4)	27,3 (4,9)	26,5 (3,9)
Средняя оценка боли по AUSCAN (станд. откл.)	308,5 (89,4)	310,6 (105,8)	321,1 (67,2)
Средние значения по числовой оценочной шкале (ЧОШ) (станд. откл.)	6,1 (1,2)	6,6 (1,6)	6,3 (1,4)
Средние значения по шкале госпитальной тревоги и депрессии (HADS) (станд. откл.)	11,2 (7,5)	9,7 (6,4)	13,0 (5,8)

Наиболее распространенные анальгетики перед включением			
Парацетамол	13	6	10
Другое НПВП перорально / местно	5	4	5
Анальгетик на основе кодеина	3	4	6
Средняя продолжительность диагноза в годах (станд. откл.)	21 (1,8)	4,4 (4,6)	5,8 (1,7)

Таблица 1: Исходные характеристики исследуемых пациентов (значения представляют собой числа в процентах, если не указано иное)

Ни один из зарегистрированных участников не имел клинически значимых
5 уровней тревоги или депрессии. Три группы были хорошо сбалансированы с точки зрения их демографии, а также исходных клинических характеристик. Официальные тесты не проводились в соответствии с руководящими принципами сводного стандарта сообщения о клиническом исследовании (CONSORT) (Moher et al., J Clin
эпидемиол. 2010; 2010(63): e1–37). Всего в ходе исследования произошло 13 изъятий
10 (см. таблицу 3 ниже).

Результаты лечения по оценке пациента

Результаты для первичных и вторичных оценок результатов лечения представлены в таблице 2.

Результат лечения (данные для совокупности пациентов без нарушений протокола)	Прегабалин	Дулоксетин	Плацебо
Оценка боли по AUSCAN Исходный уровень (95% довер. инт.) 90 дней (95% довер. инт.) Стандартное отклонение (95% довер. инт.) Значение Р	308,5 (от 262,6 до 354,5) 176,5 (от 123,9 до 229,1) -132,0 (от -181,1 до - 82,9) 0,01*	310,6 (от 254,3 до 367,0) 248,1 (от 162,3 до 333,9) -62,5 (от -141,6 до 16,6) 0,9	321,1 (288,7 до 353,4) 273,5 (от 218,0 до 329,0) -47,1 (от -93,8 до 11,7)
Скованность по AUSCAN Исходный уровень (95% довер. инт.)	59,9 (от 51,8 до 67,9)	61,8 (от 45,8 до 77,8)	56,1 (от 44,5 до 67,7)

90 дней (95% довер. инт.) Стандартное отклонение (95% довер. инт.) Значение Р	36,5 (от 23,0 до 49,9) -23,4 (от -35,7 до -11,1) 0,062	48,3 (от 29,9 до 66,6) -13,5 (от 26,5 до -0,6) 0,46	50,0 (от 36,0 до 64,0) 5,7 (от -16,8 до 5,5)
Функциональность по AUSCAN Исходный уровень (95% довер. инт.) 90 дней (95% довер. инт.) Стандартное отклонение (95% довер. инт.) Значение Р	608,5 (от 541,3 до 675,7) 362,2 (от 281,7 до 442,7) -246,3 (от -341,7 до -151,0) 0,02*	598,3 (от 481,2 до 715,3) 496,4 (от 342,4 до 650,5) -101,9 (от -248,4 до -44,8) 0,93	580,0 (от 494,6 до 665,4) 508,7 (от 379,5 до 637,9) -69,7 (от -158,3 до -18,9)
Числовая оценочная шкала (ЧОШ) Исходный уровень (95% довер. инт.) 90 дней (95% довер. инт.) Стандартное отклонение (95% довер. инт.) Значение Р	6,1 (от 5,4 до 6,7) 3,4 (от 2,4 до 4,4) -2,7 (от -3,5 до -1,9) <0,0001*	6,6 (от 5,7 до 7,4) 4,3 (от 2,6 до 5,9) -2,3 (от -3,8 до -0,9) 0,029*	6,3 (от 5,6 до 6,9) 5,4 (от 4,1 до 6,6) -0,9 (от -2,36 до 0,2) 0,24
Расходование средств экстренной терапии (общее)	9 дней	5 дней	56 дней
Шкала госпитальной тревоги и депрессии Тревожность Исходный уровень (95% довер. инт.) 90 дней (95% довер. инт.) Стандартное отклонение (95% довер. инт.) Значение Р Депрессия Исходный уровень (95% довер. инт.) 90 дней (95% довер. инт.) Стандартное отклонение (95% довер. инт.)	6,1 (от 3,8 до 8,3) 5,2 (от 2,9 до 7,5) -0,82 (от -2,1 до 0,5) 0,52 5,1 (от 3,3 до 6,9) 4,1 (от 2,6 до 5,6) -1,1 (от -2,1 до -0,02)	5,6 (от 3,6 до 7,5) 4,3 (от 2,2 до 6,3) -1,3 (от -3,1 до 0,5) 0,21 4,1 (от 2,3 до 5,9) 3,8 (от 1,9 до 5,7) -0,3 (от -1,8 до 1,2)	7,6 (от 5,8 до 9,5) 8,2 (от 6,4 до 9,9) 0,5 (от -0,4 до 1,4) 0,71 5,4 (от 4,0 до 6,7) 5,1 (от 3,9 до 6,3) 0,05 (от -1,3 до 1,4)

Значение P	0,41	0,54	0,93
------------	------	------	------

Таблица 2: Первичные и вторичные результаты лечения в совокупности пациентов без нарушений протокола

Для первичной оценки исходов измерения боли по AUSCAN стандартное отклонение в группе прегабалина между исходным уровнем и 13 неделями составляло -132,0 (95% доверительный интервал от -181,1 до -82,9) по сравнению с плацебо -47,1 (95% доверительный интервал от -93,8 до 11,7), $p = 0,01$. Для группы дулоксетина среднее изменение боли по AUSCAN между исходным уровнем и 13 неделями составило -62,5 (95% доверительный интервал от -141,6 до 16,6), что не было значимым по сравнению с плацебо, $p = 0,90$.

Для вторичных оценок исходов статистически значимые результаты были получены для исходов по функциональности AUSCAN в группе прегабалина в сравнении с плацебо между исходным уровнем и 13 неделями, $p = 0,02$. Улучшение скованности по AUSCAN не достигло статистической значимости в группе прегабалина, но имело сходную тенденцию ($p = 0,06$). Значительное улучшение по боли, скованности или функциональности по AUSCAN не наблюдалось в группе дулоксетина по сравнению с плацебо. Для вторичных оценок исходов по ЧОШ прегабалин продемонстрировал повышенную эффективность по сравнению с плацебо через 13 недель ($p < 0,0001$), как и дулоксетин ($p = 0,029$), что демонстрирует, что оба анальгетика действительно имеют повышенную анальгетическую эффективность по сравнению с одним только плацебо в случае ОА руки. Прегабалин продемонстрировал более высокую анальгетическую эффективность относительно плацебо по сравнению с дулоксетином относительно плацебо при рассмотрении результатов по боли в AUSCAN и NRS. Кроме того, анализ показал, что у 32% участников также были боли в других областях суставов, преимущественно в области колена и бедра.

В среднем применение парацетамола в качестве средства неотложной помощи было значительно ниже в группах прегабалина и дулоксетина по сравнению с плацебо (таблица 2). Применение средств неотложной помощи в группе плацебо было значительно выше и составило в целом 56 дней. Следует отметить, что в каждой из трех групп после лечения не было значительных изменений в оценках тревоги или депрессии (таблица 2). На фиг. 3 показана кривая исходов AUSCAN по боли, скованности и функциональности в группах прегабалина, дулоксетина и плацебо.

Прегабалин продемонстрировал максимальный эффект обезболивающего и функционального улучшения при более высокой дозе 300 мг, которую принимали со 2 недели по 13 неделю. В группах дулоксетина и плацебо между 11 и 13 неделями наблюдалась тенденция к увеличению боли, что не было заметно в группе прегабалина.

Профиль побочных эффектов

Побочные эффекты были общими и регистрировались проспективно на протяжении всего исследования для всех участников (Таблица 3).

Система	Прегабалин	Дулоксетин	Плацебо
Сердечно-сосудистая	3	2	1
Пищеварительная	7	18	5
ЛОР		2	
Эндокринная/Метаболическая	1		
Мочеполовая	1		
Гематологическая			
Умственная	9	9	9
Нервная система			
Сухость во рту	6	6	4
Головные боли	3	8	
Головокружение	7	3	
Сонливость	5	3	
Потеря равновесия	7		
Офтальмологическая	4	2	1
Дыхательная	2	3	
Кожа		1	2
Всего	55	57	22

10 Изъятия

Прегабалин: 1 семейная утрата, 1 несоответствующий, 1 потерян для последующего наблюдения, 2 вышли из-за потери равновесия

Дулоксетин: 1 вышел из-за бронхита, 4 вышли из-за желудочно-кишечных побочных эффектов

15 Плацебо: 3 вышли из исследования из-за несоблюдения требований, 2 были потеряны для наблюдения, у 1 развились желудочно-кишечные побочные эффекты

Таблица 3: Профиль побочных эффектов во всех трех группах лечения

Наибольшее количество сообщений о побочных эффектах наблюдали в группах прегабалина и дулоксетина, соответственно: было зарегистрировано 55 случаев побочных эффектов с прегабалином, наиболее распространенными из которых были психические расстройства, головные боли, сонливость, головокружение и сухость во рту, при этом у 4 участников были серьезные побочные

эффекты, которые привели к прекращению лечения до завершения испытания. В группе дулоксетина было зарегистрировано 57 случаев побочных эффектов, требующих отказа от 2 участников. Наиболее распространенные побочные эффекты в группе дулоксетина включали симптомы со стороны пищеварительной системы, психические расстройства и сухость во рту. Группа плацебо показала меньше побочных эффектов, всего было зарегистрировано 22. Не было значительной разницы в побочных эффектах между 3 группами ($p = 0,73$).

Сенсибилизация боли

В качестве количественной меры боли было использовано БПД-тестирование. По сравнению с контрольной группой без ОА в группе с ОА руки на исходном уровне были снижены болевые пороги по всем суставам пальцев, даже в пястно-фаланговых суставах и запястьях, где было мало рентгенологических признаков ОА (фиг. 4). Хотя в контрольной группе и у участников с ОА наблюдалось некоторое совпадение значений БПД, в целом в группе у участников с ОА руки БПД были значительно ниже, чем в контрольной группе без ОА ($p < 0,0001$). Болевые пороги не улучшились после лечения ни в одной из 3 лечебных групп (данные не показаны).

Обсуждение

Эффективное лечение боли является терапевтической целью при ОА, и в недавних крупных мета-анализах и исследованиях было доказано, что такие препараты, как парацетамол, которые рекомендуют в качестве анальгетиков первой линии, являются неэффективными (Da Costa et al., Lancet 2016; 387(10033): 2093-105; Williams et al., Lancet 2014; 384(9954): 1586-96). Следовательно, существует неудовлетворенная потребность в эффективном лечении боли при ОА, и отсутствие новых анальгетических объектов поиска для ОА при этом наиболее распространенном артритном заболевании побудило настоящее исследование к применению СИОЗСН дулоксетина и габапентиноидного прегабалина. Эти два агента, проверенные в данном исследовании, посвященном проверке концепции, являются пока недостаточно изученной терапевтической областью при ОА руки, поскольку многие рандомизированные испытания фазы III сфокусированы на ОА большого сустава бедра и колена. Настоящее испытание анальгетиков центрального действия при ОА руки показало улучшение по боли и функциональности для прегабалина в дозировке до 300 мг ежедневно в течение 12 недель по сравнению только с дулоксетином или плацебо.

Прегабалин и дулоксетин оба являются агентами центрального действия. Прегабалин лицензирован для лечения нейропатической боли, и дулоксетин - для лечения депрессии и диабетической боли. В настоящем испытании представлены первые доказательства в отношении ОА руки, что прегабалин можно использовать в качестве эффективного анальгетика для облегчения боли, в том числе, когда другие анальгетики, такие как НПВП и даже опиаты, как у некоторых пациентов в нашем исследовании, оказались неэффективными. Испытание показало, что по меньшей мере половина участников регулярно принимала парацетамол и/или дополнительные НПВП и опиоиды во время включения в исследование. Несмотря на такое интенсивное применение анальгетиков, они по-прежнему сообщали о боли.

По сравнению с прегабалином не наблюдалось улучшения по боли или функциональности при оценке результатов по AUSCAN для дулоксетина и плацебо. Предыдущие опубликованные исследования (от компании, продающей дулоксетин) действительно показали терапевтический эффект дулоксетина при боли, особенно при ОА коленного сустава (Chappell et al., Pain 2009; 146(3): 253-60). Есть несколько возможностей для этого в настоящем исследовании. Хотя не было отмечено статистически значимого улучшения по сравнению с плацебо для дулоксетина с применением показателей исхода по AUSCAN, наблюдалось существенное различие для показателя исхода ЧОШ по числовой оценочной шкале. Он был наиболее близкой оценкой исходов по сравнению с той, которую использовали в предыдущем исследовании ОА коленного сустава, финансируемом компанией. Шкала боли по AUSCAN была выбрана в качестве основной для оценки исходов в настоящем исследовании, так как это наиболее проверенный инструмент при исследованиях ОА руки (Bellamy et al., Arthritis Care Res (Hoboken) 2015; 67(7): 972-80). Также возможно, что больший терапевтический анальгетический эффект мог быть достигнут при более высокой дозе дулоксетина 120 мг, но максимальную дозу в настоящем исследовании не использовали, так как это было исследованием по доказательству концепции.

Что касается побочных эффектов, более высокая частота побочных эффектов наблюдалась в группах прегабалина и дулоксетина по сравнению с плацебо. Дулоксетин в дозе 60 мг продемонстрировал наибольшую частоту побочных эффектов, связанных с пищеварительной системой. Что касается прегабалина, при дозе 300 мг наблюдались значительные побочные эффекты, включая головокружение, сонливость, потерю равновесия и сухость во рту. Вполне возможно, что будущая

работа по исследованию эффективности при более низких дозах прегабалина может привести к аналогичному обезболивающему эффекту с меньшим количеством побочных эффектов.

Недавние концепции по разработке новых терапевтических агентов для ОА включали направленность на конкретные аспекты заболевания. Они включали потенциальные терапевтические средства для структурных изменений в суставе, включая синовит (Kingsbury et al., Trials 2015; 16: 77) и поражения костного мозга (Bruyere et al. Drugs and Aging. 2015; 32(3): 179-187). Однако такие исследования прошли не без трудностей, так как недавние испытания, направленные на воспалительный компонент ОА, не показали улучшенных исходов (Basoki et al., Ann Rheum Dis 2015; 74: 188), и потенциальное применение бисфосфонатов для снижения боли, связанной с поражением костного мозга, должно быть определено значимыми клиническими и структурными ожидаемыми результатами (Davis et al., PLOS ONE, 2013; 8(9): e72714).

Недавно было признано, что у людей с ОА наблюдается повышенная чувствительность к боли или феномен повышенной чувствительности к боли (Wylde et al., Osteoarthritis Cartilage. 2011; 19(6): 655-8; Suokas et al., Osteoarthritis Cartilage 2012; 20(10): 1075-85; Neogi et al., Ann Rheum Dis. 2015; 74(4): 682-8). В настоящем исследовании для оценки участников с ОА руки на предмет сенсibilизации боли использовали количественное сенсорное тестирование с помощью БПД. Большинство субъектов на исходном уровне имели более низкие уровни БПД, чем контрольные группы, не относящиеся к ОА, и также было обнаружено значительное снижение показателей боли по AUSCAN и ЧОШ в группе, получавшей прегабалин против плацебо, со снижением ЧОШ только в группе дулоксетина против плацебо. Однако БПД после лечения не улучшился ни в одной группе, что может потребовать дальнейшего изучения в будущем в более крупных исследованиях.

Ограничения

При экспериментальной проверке концепции использовали фиксированную дозировку в условиях клинической практики на средних терапевтических уровнях, чтобы оценить клинически значимый эффект лечения. Для будущих исследований будет полезным применение ранжирования доз в более крупном рандомизированном исследовании прегабалина с определением оптимальной дозы, чтобы установить самые низкие дозы, при которых может быть продемонстрирована эффективность.

Поскольку в данном случае была проведена экспериментальная проверка концепции ожидаемых анальгетических результатов, данные о структурных результатах, включая изменения в прогрессировании повреждения сустава при помощи обычной рентгенографии или синовите с помощью ультразвука, не были собраны, что может
5 быть рассмотрено в будущей работе.

Выводы

При экспериментальной проверке концепции в непосредственном испытании сравнивали эффективность прегабалина и дулоксетина с плацебо. Было продемонстрировано, что габапентиноид прегабалин в ежедневной дозе 300 мг против
10 плацебо демонстрирует повышенную эффективность при лечении боли в случае ОА руки по сравнению с дулоксетином в дозе 60 мг против плацебо. Было установлено, что у пациентов, у которых не наблюдается ответ на обычное лечение боли при ОА, включая парацетамол, НПВП и опиаты, прегабалин более эффективен, чем плацебо, для участников с длительными болями. Не наблюдалось значительных различий в
15 лечении между дулоксетином и плацебо при оценке боли по AUSCAN. Исследование также подтвердило, что альгометрия рук под давлением является практическим инструментом для тестирования боли в клинике и может помочь выявить пациентов с повышенной чувствительностью, у которых может наблюдаться ответ на анальгетики центрального действия.

В недавней работе предположили, что боль при ОА может быть разделена на отдельные группы, включающие преимущественно воспалительные фенотипы с синовитом и выпотом в суставах и сенсibilизированный фенотип. Предположительно, у пациентов демонстрирующих в значительной степени «воспалительный» фенотип, с большей вероятностью наблюдается ответ на такие
20 агенты, как НПВП, тогда как люди, демонстрирующие признаки сенсibilизации, с большей вероятностью отвечают на агенты центрального действия, такие как прегабалин.

ПРИМЕР 2 (нейровизуализирующий компонент мозга из исследования Примера 1)

Уровень техники

Хроническая боль при остеоартрите (ОА) может усугубляться «центральной сенсibilизацией», в результате чего пути обработки боли становятся сенсibilизированными из-за процессов, сопровождающих воспалительные и

дегенеративные заболевания. Для исследования наличия биохимических изменений в областях обработки боли головного мозга, которые могут быть связаны с ощущаемой болью у пациентов с ОА руки, использовали ¹H магнитно-резонансную спектроскопию (МРС) и функциональную МРТ головного мозга (фМРТ).

- 5 Дальнейшая оценка людей с ОА руки в исследовании в Примере 1 показала, что определенная часть мозга, называемая островком, показала более высокие сигналы, связанные с болью. Сигналы сильной боли в мозге не были замечены у людей, у которых не было артрита.

Методы

- 10 Получение МРТ: Данные были получены в 3Т с применением PRESS локализации одного вокселя с TE 32мс TR 2000мс и 96 средних значений. Воксели планировали на трехмерных изображениях T1w и помещали в переднюю поясную извилину (размер вокселя 25 x 20 x 10 мм³) и кору головного мозга (размер вокселя 25 x 10 x 15 мм³). Уровни метаболита определяли с применением LCModel™ как
- 15 отношение к общему креатину (tCr), чтобы избежать смещения парциальных объемов CSF. Данные были включены только для SNR > 8 и CRLB < 12% для основных метаболитов NAA, tCr, tCho, mI и Glx (Glu плюс Gln).

- Пациенты: Данные были получены по 32 пациентам с ОА (в возрасте от 49 до 76 лет) и 14 контрольным пациентам без ОА или хронической боли (в возрасте от 43
- 20 до 71 года). Клинические показатели, измеренные по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) для самостоятельной оценки боли, painDETECT, австралийского и канадского индекса остеоартрита руки (AUSCAN) и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), были доступны для 22 пациентов.

- Анализ: Статистический анализ был выполнен с применением SPSS (пакет
- 25 программ для обработки статистических данных общественных наук) для линейных корреляций между показателями МРС и клиническими показателями, анализа методом главных компонент (PCA) с ротацией по методу Варимакс и t-теста для групповых сравнений.

Результаты

- 30 Первоначальное групповое сравнение было проведено для пациентов с ОА соответствующего возраста (63 ± 5 лет), для которых наблюдалась значительная разница в показателях боли по ВАШ ($n = 5$ на группу, ВАШ $5,2 \pm 4$ и ВАШ $8 \pm 0,7$ с $p = 0,0079$). Между этими группами не было значительного различия в NAA/tCr или

tCho/tCr. Однако Glx/tCr был снижен, mI/tCr был увеличен, и mI/Glx был значительно увеличен у пациентов ($0,34 \pm 0,03$ против $0,45 \pm 0,08$, $p = 0,017$), что дает основание предполагать, что mI/Glx может быть полезным биомаркером, связанным с болью. Во всем возрастном диапазоне не было обнаружено различий в метаболитах между контрольной группой и участниками с ОА во фронтальной части поясной извилины или в островках коры головного мозга. Кроме того, не было никаких возрастных изменений соотношений метаболитов ни среди пациентов контрольной группы, ни во фронтальной части поясной извилины у пациентов с ОА. Однако в островках коры головного мозга пациентов с ОА соотношение mI/Glx положительно коррелировало с возрастом ($R^2 = 0,29$, $p = 0,0018$, см. фиг. 1) и с оценкой боли по ВАШ после совместного варьирования по возрасту ($R^2 = 0,52$, $p = 0,018$).

Поскольку клинические оценки боли и связанных с ней симптомов, таких как депрессия и тревожность, связаны между собой, анализ методом главных компонент (PCA) был выполнен по всем клиническим показателям в форме метода отбора и сокращения данных, чтобы определить, какие оценки связаны с MPC в подгруппе пациентов с ОА. Три PC (главных компонента) описали 71% дисперсии: PC1 выраженно задавал вес по шкале боли и тревоги по AUSCAN; PC2 по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS; PC3 скованности по AUSCAN, painDETECT и ВАШ. Используя ранжированный PC и корреляцию mI/Glx, чтобы минимизировать влияние выбросов, было обнаружено, что PC3 коррелировал с mI/Glx ($R^2 = 0,188$, $p = 0,049$), при более сильной корреляции после совместного варьирования по возрасту ($R^2 = 0,46$, $p = 0,041$).

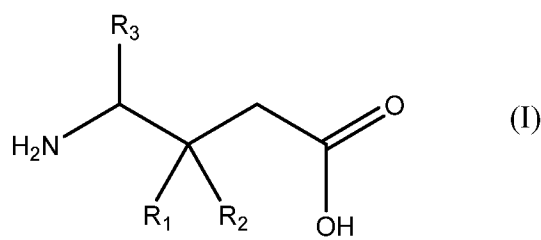
Обсуждение

Корреляция mI/Glx в островках коры головного мозга с PC3 клинических показателей подтверждает гипотезу о том, что это соотношение метаболитов является биомаркером, относящимся к ощущаемой боли. Однако то, как это соотношение метаболитов изменяется в зависимости от боли при ОА, может быть неясным, поскольку в возрасте <65 лет у пациентов с ОА показатель mI/Glx ниже, чем в контрольной группе, а у пациентов в возрасте >65 лет показатель mI/Glx повышен по сравнению с контрольной группой. Повышенный уровень мио-инозитола наблюдают при нейровоспалении, а увеличение глутамата ассоциируют с острым болевым раздражением. Следовательно, могут наблюдаться связанные с заболеванием

изменения mI и Glx , которые зависят от возраста пациента и/или продолжительности заболевания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения в способе
5 лечения остеоартрита руки у нуждающегося в этом пациента, где указанное
производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой соединение
формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где

- 10 R_1 представляет собой C_{1-6} алкильную, фенильную или C_{3-6} циклоалкильную группу;
 R_2 представляет собой водород или метильную группу; и
 R_3 представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу.

2. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по п. 1,
15 представляющее собой прегабалин.

3. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по п. 1 или 2, где
указанный способ включает введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты в
качестве единственного активного агента.

20

4. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по любому из
предшествующих пунктов, где пациент имеет повышенную чувствительность к боли.

5. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по п. 4, где
25 указанный способ включает снижение указанной повышенной чувствительности к
боли.

6. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по любому из
предшествующих пунктов, где указанный способ включает один, два или три из:

- (i) уменьшения боли в руке у пациента;
- (ii) улучшения функциональности руки у пациента; и
- (iii) снижения скованности руки у пациента.

5 7. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по любому из предшествующих пунктов, где пациент характеризуется либо:

- (i) повышенным соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга; либо
- (ii) пониженным соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга.

10

8. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по п. 7, где пациенту либо:

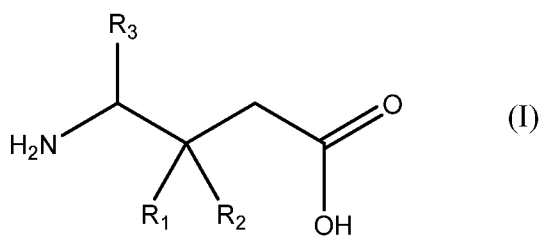
- (i) 65 лет или более; либо
- (ii) менее 65 лет.

15

9. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по любому из предшествующих пунктов, где пациент страдает остеоартритом по меньшей мере одного сустава, отличного от суставов руки.

20 10. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по любому из предшествующих пунктов, где пациент страдает по меньшей мере одним из остеоартрита коленного сустава и остеоартрита тазобедренного сустава.

25 11. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения в способе лечения остеоартрита у нуждающегося в этом пациента, где указанный пациент имеет повышенную чувствительность к боли, и где указанное производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



где

R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;

R₂ представляет собой водород или метильную группу; и

R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу.

5

12. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по п. 11, представляющее собой прегабалин.

10 13. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по п. 11 или 12, где остеоартрит включает остеоартрит руки.

14. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по любому из пп. 11-13, где указанный способ включает снижение указанной повышенной чувствительности к боли.

15

15. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по любому из пп. 11-14, где указанный способ включает введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты в качестве единственного активного агента.

20 16. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по любому из пп. 11-15, где указанный способ включает один, два или три из:

- (i) уменьшения боли в суставе у пациента;
- (ii) улучшения функциональности сустава у пациента; и
- (iii) снижения скованности сустава у пациента.

25

17. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по любому из пп. 11-16, где пациент характеризуется либо:

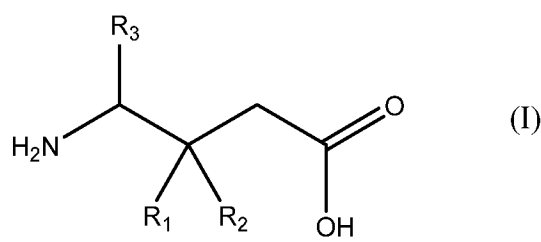
- (i) повышенным соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга;
- либо
- 30 (ii) пониженным соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга.

18. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по п. 17, где пациенту либо:

(i) 65 лет или более; либо

(ii) менее 65 лет.

19. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения в способе
5 лечения остеоартрита у нуждающегося в этом пациента, где указанный способ
включает введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты в качестве
единственного активного агента, и где указанное производное *гамма*-аминомасляной
кислоты представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически
приемлемую соль



10

где

R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;

R₂ представляет собой водород или метильную группу; и

R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу.

15

20. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по п. 19, где
производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой прегабалин.

21. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по п. 19 или 20,
20 где остеоартрит включает остеоартрит руки.

22. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по любому из
пп. 19-21, где пациент обладает повышенной чувствительностью к боли.

23. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по п. 22, где
25 способ включает снижение указанной повышенной чувствительности к боли.

24. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по любому из
пп. 19-23, где указанный способ включает одно, два или три из:

- (i) уменьшения боли в суставе у пациента;
- (ii) улучшения функциональности сустава у пациента; и
- (iii) снижения скованности сустава у пациента.

5 25. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по любому из пп. 19-24, где пациент характеризуется либо:

- (i) повышенным соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга; либо
- (ii) пониженным соотношением mI/Glx в островках коры головного мозга.

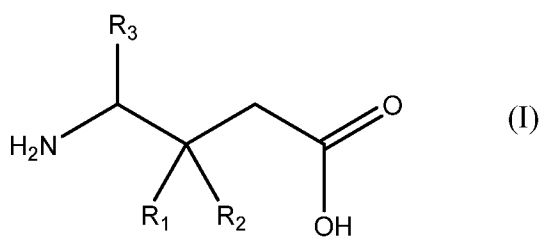
10

26. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения по п. 25, где пациенту либо:

- (i) 65 лет или более; либо
- (ii) менее 65 лет.

15

27. Производное *гамма*-аминомасляной кислоты для применения в способе лечения остеоартрита у нуждающегося в этом пациента, где указанное производное *гамма*-аминомасляной кислоты представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



20

где

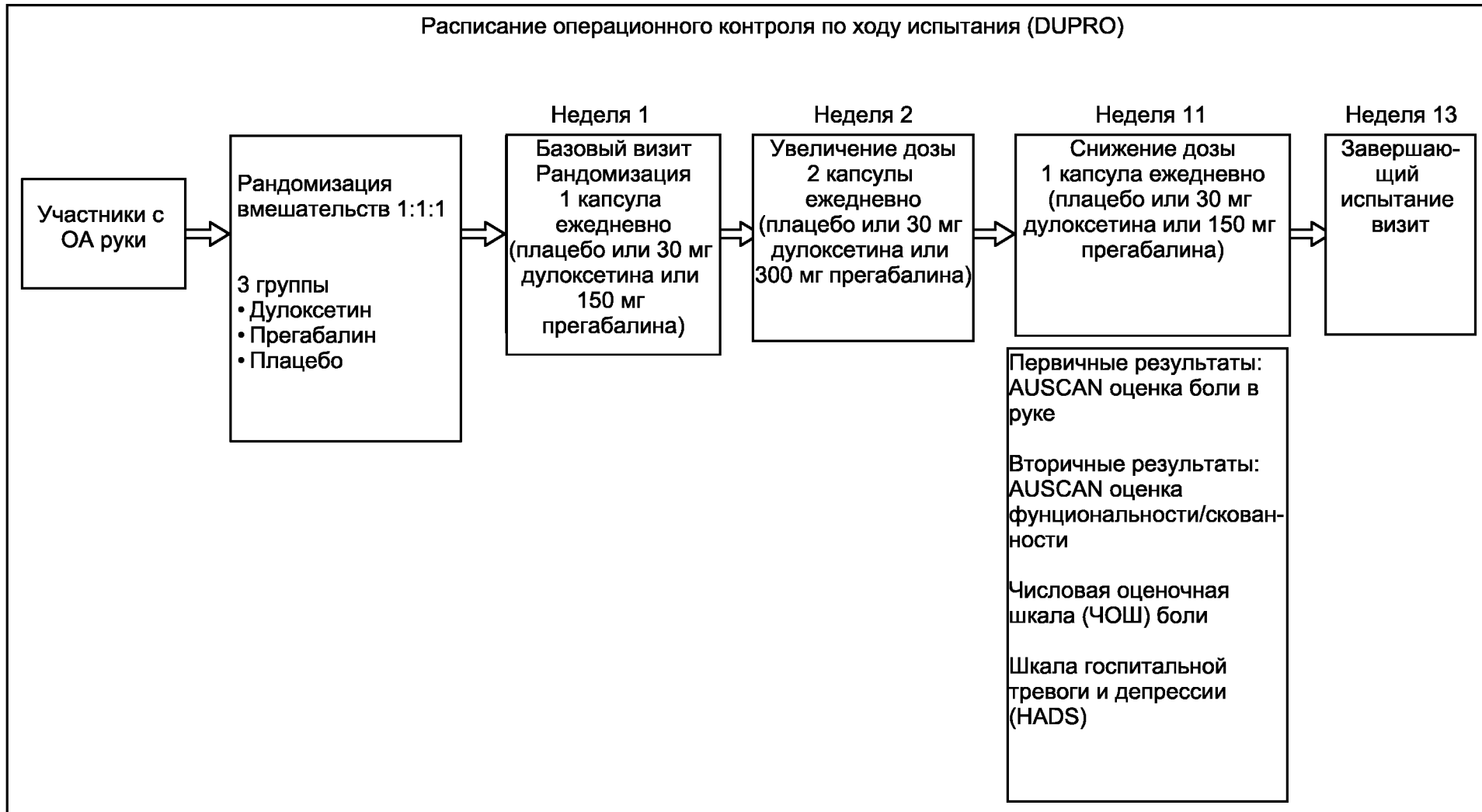
R₁ представляет собой C₁₋₆ алкильную, фенильную или C₃₋₆ циклоалкильную группу;

R₂ представляет собой водород или метильную группу; и

R₃ представляет собой водород, метильную или карбоксильную группу;

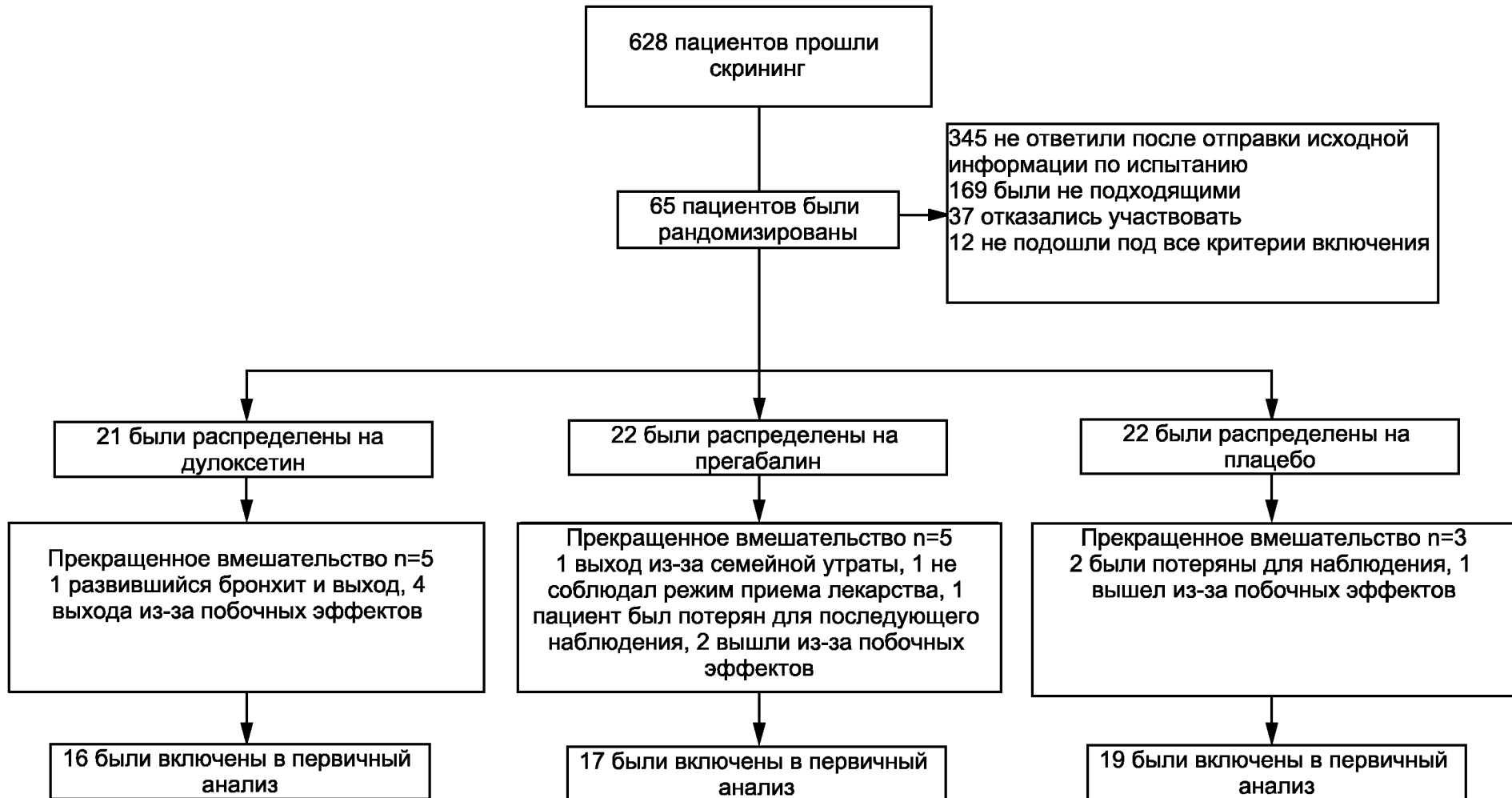
25 при условии, что указанный способ не включает совместное введение производного *гамма*-аминомасляной кислоты с мелоксикамом.

Фиг. 1



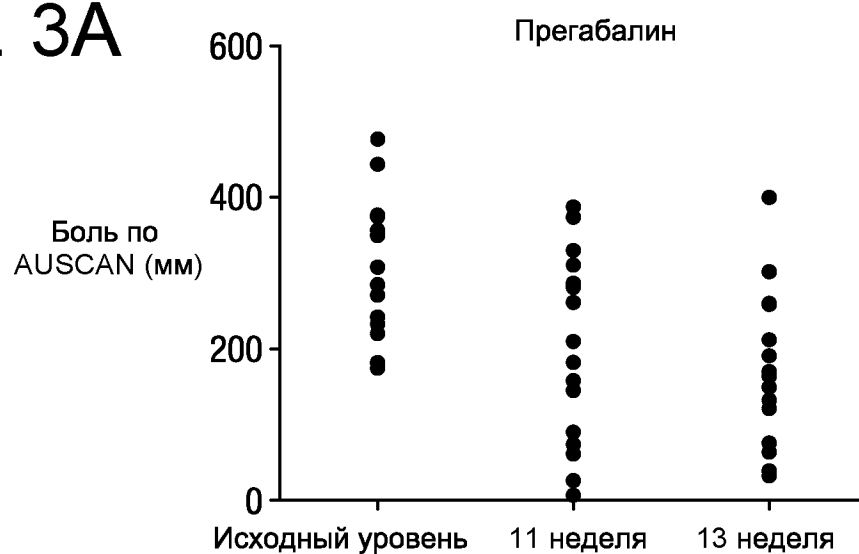
Фиг. 2

Блок-схема DUPRO CONSORT

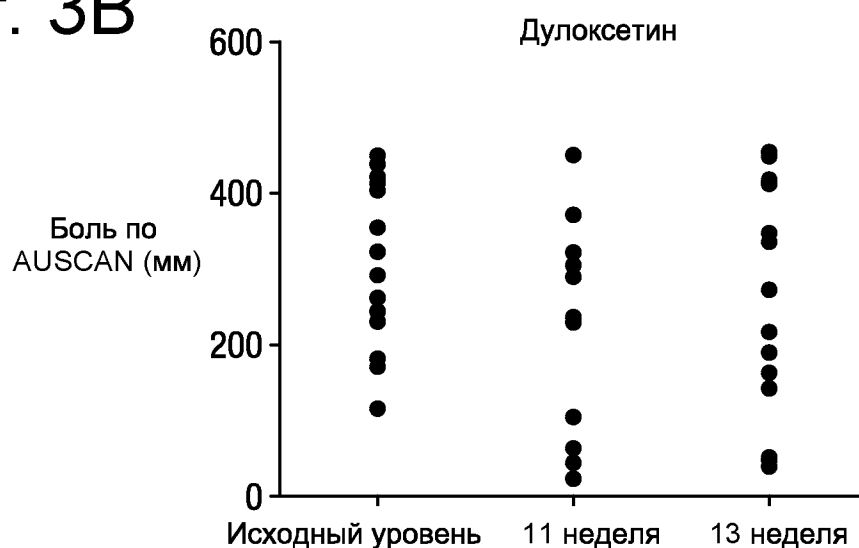


13 объектов вышли из исследования/были потеряны для дальнейшего наблюдения
20 участников контрольной группы без ОА было привлечено к участию

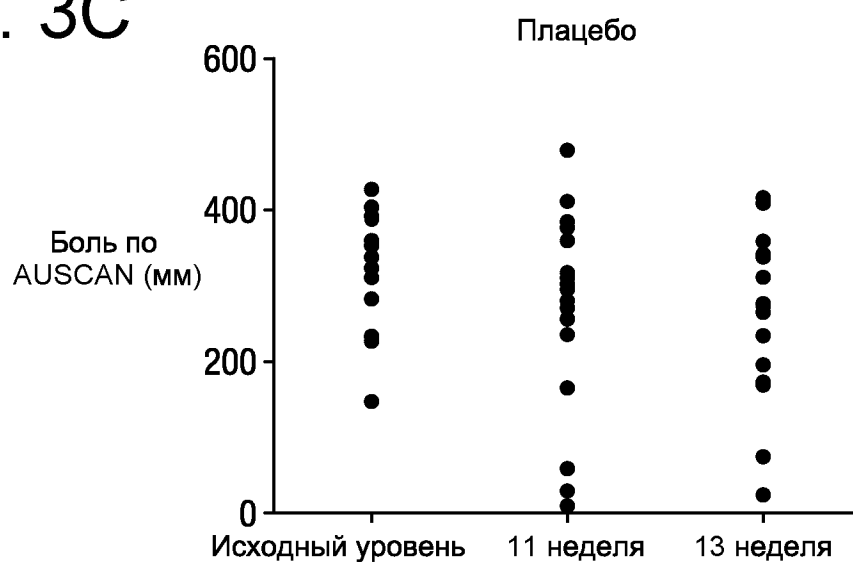
Фиг. 3А



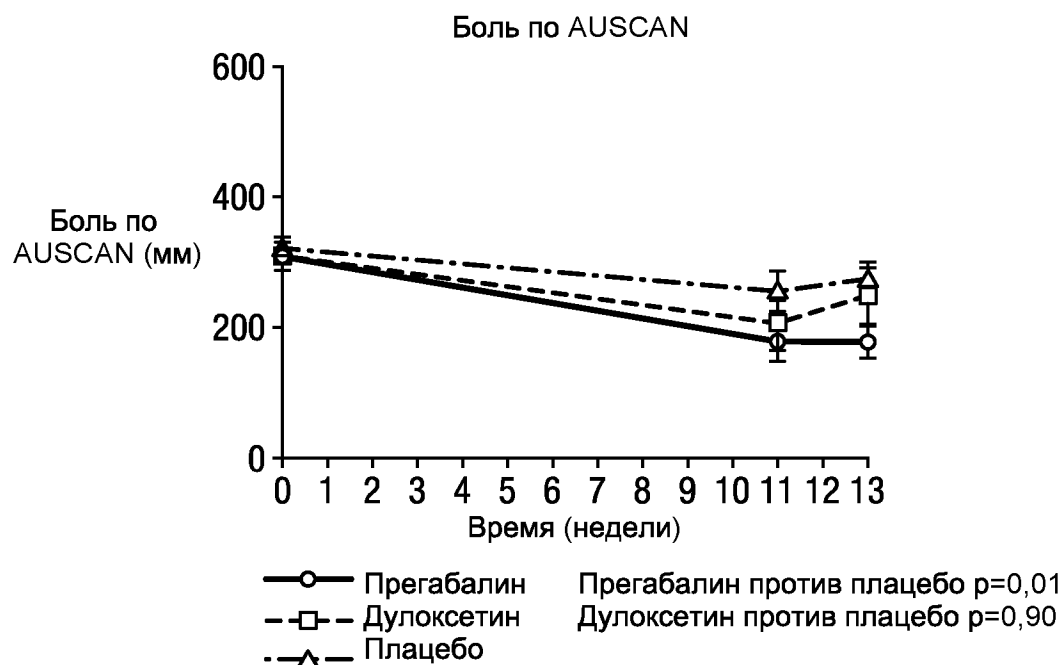
Фиг. 3В



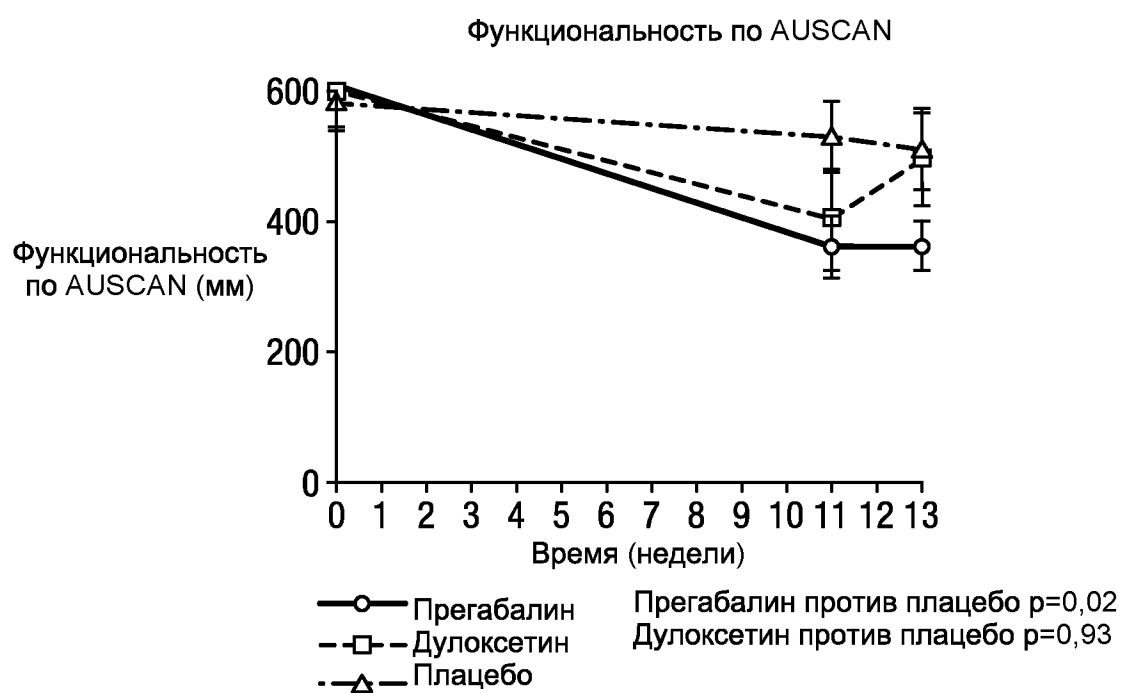
Фиг. 3С



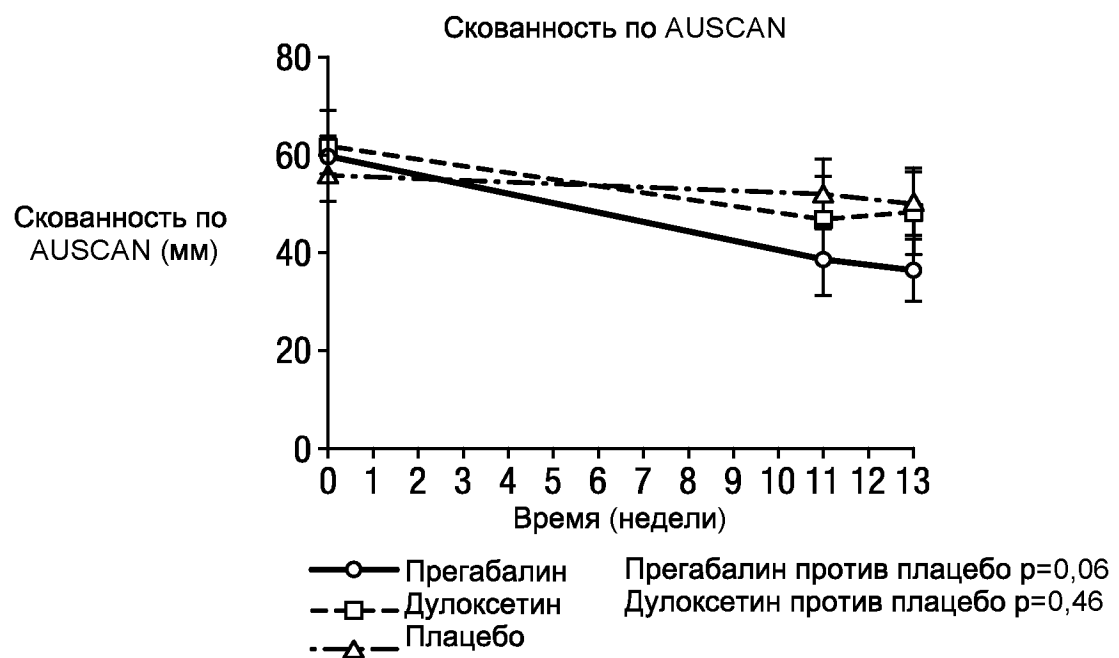
Фиг. 3D



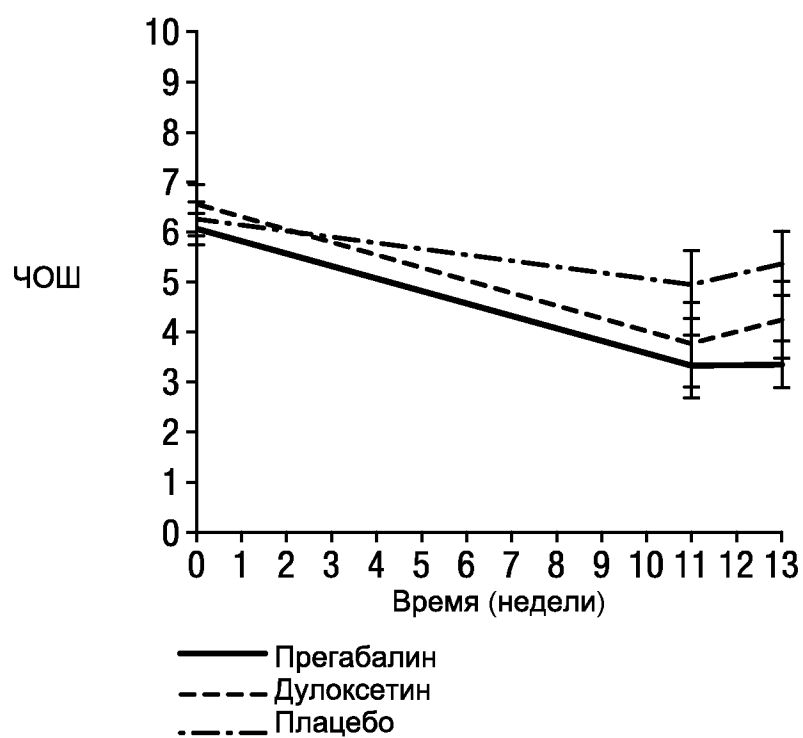
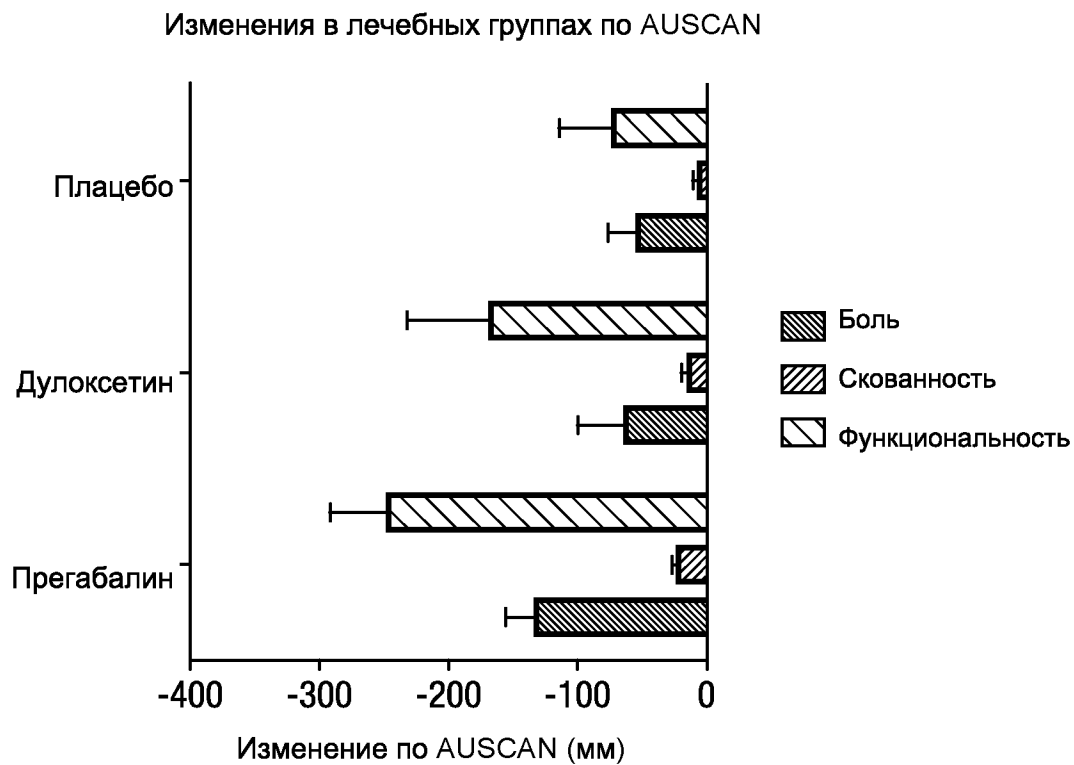
Фиг. 3Е



Фиг. 3F



Фиг. 3G



Фиг. 4

