



Результаты двойного слепого рандомизированного сравнительного исследования с применением комбинации тринатрия уридина трифосфата, динатрия цитидина монофосфата и гидроксикобаламина у пациентов с компрессионными невралгиями

Уридин и цитидин – это химические соединения, относящиеся к семейству пиримидиновых нуклеотидов, одному из четырех основных классов биологических молекул (наряду с углеводами, липидами и белками), выполняющих фундаментальные функции в клеточном метаболизме. Они являются компонентами нуклеиновых кислот, участвуют в процессах транскрипции и трансляции, осуществляют внутриклеточную сигнализацию, нейротрансмиссию и транспорт продуктов промежуточного метаболизма (D. Voet, J.G. Voet, 2008).

Витамин В₁₂ важен для метаболизма нервной ткани, поскольку он реметилирует гомоцистеин в метионин для синтеза s-аденозилметионина. Нехватка в организме витамина В₁₂ может послужить причиной развития мегалобластной анемии и неврологических изменений (причем последние, вероятно, связаны с отсутствием s-аденозилметионина) (R. Carmel, 2000; E. S. Sechi et al., 2016).

В литературе приводится множество доказательств целесообразности патогенетического применения тринатрия уридина трифосфа-

та (УТФ) и динатрия цитидина монофосфата (ЦМФ) при нейропатической боли (V. Gallai et al., 1992; H. Goldberg et al., 2009; C. P. Nunes et al., 2013). Результаты некоторых доклинических исследований периферических нейропатий различной этиологии указывают на положительные эффекты применения УТФ и ЦМФ при экспериментально индуцированной компрессии. Полученные данные свидетельствуют об ускоренной регенерации нервных и мышечных волокон, увеличении скорости проведения по ним нервных импульсов, повышении уровней нейрофиламентов для построения нейронных отростков, площади и толщины поверхности миелина аксонов, а также уровней фосфолипидов (фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина) после введения нуклеотидов. В ходе клинических исследований комбинация УТФ и ЦМФ с витамином В₁₂ продемонстрировала благоприятные результаты в терапии диабетической нейропатии, острой нетравматической боли (в том числе поясничной и шейной), а также при травматических компрессионных поражениях (M. A. Mibielli et al., 2014).

В 2017 г. в The Journal of Pain Research были опубликованы результаты исследования, в котором оценивали безопасность и эффективность комбинации нуклеотидов (УТФ и ЦМФ) и витамина В₁₂ у пациентов с невралгиями, возникающими в результате компрессии нерва и

связанными с дегенеративными изменениями позвоночника и суставов, а также – с травмами. Кроме того, в исследовании сравнивали эффекты данной комбинации с монотерапией витамином В₁₂.

Материалы и методы

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет с различными компрессионными нейропатиями, возникшими в результате дегенеративных ортопедических изменений позвоночника и суставов.

Всех участников рандомизировали на 30 дней на 2 группы терапии: пациенты группы А получали комбинацию нуклеотидов и витамина В₁₂ (2 капсулы 3 р/сут; 1 капсула содержала 2,5 мг ЦМФ, 1,5 мг УТФ, 1,0 мг гидроксикобаламина). Участникам группы В была назначена монотерапия витамином В₁₂ (2 капсулы 3 р/сут; каждая капсула содержала 1,0 мг гидроксикобаламина). Протокол исследования предусматривал 3 визита пациентов в медицинский центр: 1-й – для предварительного скрининга, рандомизации и распределения лекарственных препаратов; 2-й – после 15 дней лечения; 3-й – в конце периода лечения. Во время этих визитов участники прошли ряд тестов, в частности определялась интенсивность испытываемой пациентами боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а также оценивалось качество жизни согласно опроснику функциональной активности пациента (PFQ). И пациент, и лечащий врач оценивали общее состояние пациента по шкале от 1 до 10 баллов. Оценка безопасности учитывала возникновение, тяжесть и продолжительность любых неблагоприятных эффектов, включая изменения в лабораторных тестах.

Первичной конечной точкой исследования был процент пациентов, оценивших интенсивность боли по ВАШ ≤ 20 мм в конце периода лечения.

Результаты

В общей сложности для лечения были рандомизированы 400 пациентов, из них 200 – для приема комбинации УТФ, ЦМФ и В12 (группа

А) и 200 – монотерапии витамином В12 (группа В). Обе группы продемонстрировали статистически значимое улучшение по результатам оценки PFQ в конце исследования по сравнению с оценками в момент скрининга ($p < 0,0001$ для обеих групп). Результаты оценки общего состояния пациентов до начала терапии были сопоставимы в обеих группах. На 2-м и 3-м визитах результаты улучшились в обеих группах, но у пациентов группы А во время 2-го ($p=0,014$) и 3-го ($p=0,0024$) визитов отмечено более выраженное улучшение показателей по сравнению с группой В. Общие оценки результатов лечения со стороны врачей на 2-м и 3-м визитах были значительно лучше в группе А, чем в группе В.

На момент 2-го визита оценки ВАШ для группы А и группы В составили 29,86 и 33,88 мм ($p=0,0014$) соответственно. Во время последнего визита оценки группы А по шкале ВАШ составляли 16,06 мм, группы В – 20,40 мм ($p=0,0003$). Процент участников с показателями по ВАШ ≤ 20 мм (первичная конечная точка) во время 3-го визита был значительно выше в группе А по сравнению с группой В ($p=0,0425$).

Выводы

Включение УТФ и ЦМФ является безопасной и эффективной стратегией в терапии невралгий, возникающих в результате компрессии, вызванной дегенеративными ортопедическими изменениями и травмами, и превосходит монотерапию витамином В₁₂.

В разделе «Обсуждение» авторы исследования отмечают, что комбинация нуклеотидов с витамином В₁₂ обеспечила более значимое уменьшение боли по шкале ВАШ. Оценки, данные как пациентами, так и врачами, были более высокими после 15 и 30 дней лечения у пациентов группы А, получавших комбинацию УТФ, ЦМФ и витамина В₁₂. Лечение указанной комбинацией привело также к значительному улучшению функциональной активности пациентов. Полученные результаты согласуются с данными более раннего исследования, в котором была показана эффективность комби-

нации нуклеотидов в лечении боли в спине и бедре, что выражалось в существенном уменьшении боли и улучшении функциональной активности пациентов (H. Goldberg et al., 2009). В этом двойном слепом рандомизированном исследовании эффективность комбинации УТФ, ЦМФ и гидроксикобаламина оценивали у 80 пациентов в течение 30 дней наблюдения. Комбинация уридина (9 мг 3 р/сут), цитидина (15 мг 3 р/сут) и гидроксикобаламина (6 мг 3 р/сут) превосходила монотерапию витамином В₁₂ (общая суточная доза 6 мг) в отношении снижения боли и улучшения функциональной активности при лечении компрессионной невралгии.

В еще одном исследовании, посвященном сравнению комбинации УТФ, ЦМФ, В₁₂ с монотерапией витамином В₁₂ при алкогольной полинейропатии, было показано значимое снижение болевых проявлений по сравнению с группой монотерапии (С. P. Nunes et al., 2013). В то же время ограничением указанного исследования следует считать включение трех локализаций боли: нижней части спины, тазобедренного сустава и кистевого туннеля. Для достижения более конкретных результатов в будущих исследованиях следует сосредоточиться на одной локализации.

Тем не менее авторы исследования отмечают, что полученные результаты корреспондируют с литературными данными и являются очередным вкладом в базу данных, подтверждающих терапевтическую ценность комбинации УТФ, ЦМФ и витамина В₁₂ для лечения периферических нейропатий. Важно, что в отличие от витамина В₁₂ (который проявляет антиноцицептивные эффекты как в экспериментальных исследованиях, так и в клинической практике) нуклеотиды не оказывают прямого противовоспалительного и обезболивающего действия. Таким образом, полученные учеными результаты позволяют сделать предположение о структурной регенерации как об основном механизме действия нуклеотидов (D. Muller, 2002; G. R. Lauretti, 2004; H. Goldberg et al., 2009).

Это предположение подтвердилось в ходе экспериментальных исследований, продемонстрировавших позитивное влияние нуклеоти-

дов на регенерацию миелиновых оболочек нервных и мышечных волокон после индуцированного повреждения, а также улучшение проводимости нервного волокна (B. Wattig et al., 1991, 1992).

Имеются данные о том, что комбинация уридина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ эффективна в терапии кистевого туннельного синдрома (L. Negrao et al., 2014). Полученные данные вместе с результатами других научных испытаний подтверждают необходимость дальнейшего изучения эффектов применения нуклеотидов и витамина В₁₂ в лечении этого распространенного заболевания.

Таким образом, клинические исследования патологических состояний, связанных с нейропатической болью (после нейрохирургических вмешательств; невралгии, вызванные компрессией нервов; хроническая нейропатическая поясничная боль; периферические нейропатии, а также боль и парестезия, связанные с анемией вследствие дефицита В₁₂), последовательно предоставляют обнадеживающие результаты в отношении комбинации уридина, цитидина и витамина В₁₂. Дальнейшие исследования могут способствовать появлению дополнительных показаний к применению указанной комбинации, расширению нашего понимания механизма действия нуклеотидов и перспектив, связанных с их использованием. Например, установлено, что комбинация уридина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ при периферических нейропатиях снижает интенсивность боли, а также позволяет уменьшить количество лекарственных средств, принимаемых в качестве сопутствующей терапии (L. Negrao et al., 2014; L. Negrao, P. Nunes, 2016). Такие исследования важны для изучения новых возможностей в лечении нейропатической боли, которые связаны с уменьшением потребности в других препаратах с нежелательными побочными эффектами и улучшением качества жизни пациентов.

Подготовила Александра Демецкая

По материалам статьи Э. Голдберг, М. А. Мибьели, К. Перейра Нуньес и соавт. (J Pain Res. 2017; 10: 397-404).

НуклеоЦМФ ФОРТЕ

ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна



Р.П. № UA/3396/01/01

Р.П. № UA/3396/02/0

- **Відновлює передачу нервового імпульсу**
- **Зменшує потребу в анальгетиках при захворюваннях хребта і периферичних нервів**

Склад: вітамін речовини: Cytidine-5-disodium monophosphate (CMP disodium salt), uridine-5-trisodium triphosphate (UTP trisodium salt), uridine-5-disodium diphosphate (UDP disodium salt), uridine-5-disodium monophosphate (UMP disodium salt);
1 ампула з ліофілізатом містить цитидину-5-монофосфату динатрієвої солі (ЦМФ динатрієвої солі) 10 мг, уридину-5-трифосфату тринатрієвої солі (УТФ тринатрієвої солі), уридину-5-дифосфату динатрієвої солі (УДФ динатрієвої солі), уридину-5-монофосфату динатрієвої солі (УМФ динатрієвої солі) всього 6 мг (відповідає 2,660 мг чистого уридину);
1 капсула містить цитидину-5-монофосфату динатрієвої солі (ЦМФ динатрієвої солі) 5 мг, уридину-5-трифосфату тринатрієвої солі (УТФ тринатрієвої солі), уридину-5-дифосфату динатрієвої солі (УДФ динатрієвої солі), уридину-5-монофосфату динатрієвої солі (УМФ динатрієвої солі) всього 3 мг (еквівалентно 1,330 мг чистого уридину);
Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на нервову систему; Код АТХ: N07X X.
Показання. Лікування неуропатії кістково-стубового (шия, грудного, поперекового), метаболічного (алкогольна, діабетична полінейропатія), інфекційного походження (оперізувальний лишай) та паралічів Белла. Неврастичний, тригемічний, мігренний, мігренний, лямбдо.
Побічні реакції. Не були описані. У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, включаючи висипи, свербіж шкіри, гіперемію шкіри. У разі виникнення побічної реакції, зумовленої застосуванням препарату, проконсультуйтеся з лікарем.
Протипоказання. Відомі алергічні реакції на окремі компоненти препарату.

 **ferrer**