

УДК 611.83

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221958>

Фістер Н.І., Орос М.М.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Застосування нуклеотидів при захворюваннях периферичної нервової системи

Резюме. Периферична нейропатія (ПН) — загальний стан, поширеність якого становить близько 8 % у людей похилого віку. Нейропатичний біль має значну частоту в загальній популяції і вражає понад половину всіх пацієнтів із ПН. Патологія ПН характеризується ураженням мієлінопродукуючих клітин Шванна в периферичних нервах. Регенерація/захист мієлінової оболонки після ураження нерва є основним елементом відновлення при ПН. Проблема нейропатичного болю набуває все більшої актуальності для клініцистів різних профілів, що пов'язано зі значним поширенням патології та труднощами в досягненні стійкого терапевтичного ефекту. Незважаючи на велику кількість фармакологічних препаратів, рекомендованих для лікування пацієнтів з нейропатичним болем, вибір оптимальної схеми лікування часто викликає труднощі в клініцистів. Протягом останнього десятиліття досить активно в лікарській практиці використовується група так званих нуклеотидів. Накопичуються додаткові відомості про ефекти цієї групи препаратів і відбувається поступова трансформація, у тому числі їх складу. Так, останнім часом увагу дослідників приділено вивченню ефективності комбінації «уридинмонофосфат + вітамін B₁₂ (ціанокобаламін) + фолієва кислота», для якої характерний досить високий профіль безпеки і добрий регенераторний потенціал. Мета цієї статті полягає у висвітленні механізмів дії і результатів клінічного застосування даної комбінації.

Ключові слова: периферична нервова система; нуклеотиди; уридинмонофосфат; ціанокобаламін; фолієва кислота; периферичний нейропатичний біль

Загальні відомості про периферичну нейропатію і нейропатичний біль

Периферична нейропатія (ПН) є досить поширеним станом, за оцінками, захворюваність на неї у світі становить 2,4 % у загальній популяції, при цьому може досягати 8 % в осіб похилого віку і 50 % — у діабетиків.

Нейропатія має різні причини, що включають здавлення нервів (корінцеві й периферичні), цукровий діабет, авітаміноз, вірусну інфекцію (особливо ураження герпесвірусом), васкуліти й імунні захворювання, багато з яких є ідіопатичними. Пацієнти з ПН часто скаржаться на пекучий, колючий біль або відчуття електричного удару — так званий нейропатичний біль, також нерідко зустрічаються алодинія і гіпералгезія.

Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) визначає нейропатичний біль як біль, що виникає у зв'язку з пошкодженням або захворюванням соматосенсорної (периферичної і/або центральної) нервової системи. Нейропатичний біль зазвичай має хронічний перебіг (~3 місяці), проявляється постійно або періодично рецидивує.

Нейропатії, що лежать в основі периферичного нейропатичного синдрому, патоморфологічно характеризуються такими порушеннями: валерова дегенерація, дистальна аксонопатія, сегментарна демієлінізація і їх поєднання.

Валерова дегенерація виникає тоді, коли цілісність нерва порушена. Дистальний (нижче від місця травми) аксон і його мієлінова оболонка рзорбуються. А

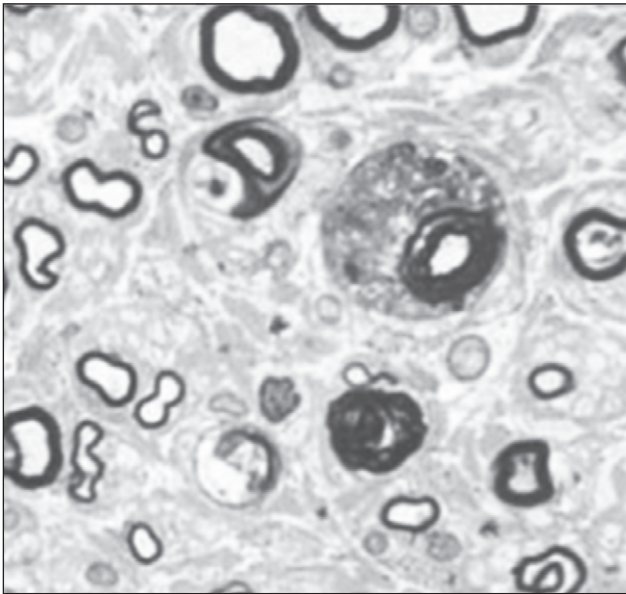


Рисунок 1. Дегенерація аксонів і демієлінізація при периферичній нейропатії

з проксимального (вище від місця травми) фрагмента нерва відростає новий аксон і покривається мієліновою оболонкою. Валерова дегенерація зустрічається, наприклад, при травматичних нейропатіях.

При дистальній аксонопатії дегенерація аксона й мієліну починається в найвіддаленіших ділянках нерва, а потім піднімається звідти вгору по ходу нерва. Дистальна аксонопатія характерна, наприклад, для діабетичної полінейропатії.

При сегментарній демієлінізації аксон залишається цілим, а мієлін руйнується на окремих фрагментах нерва. Сегментарна демієлінізація зустрічається, наприклад, при люмбосакральній радикулопатії.

Зниження якості життя, зміна настрою і порушення сну є загальними явищами й основними причинами професійної інвалідності. Патофізіологія ПН часто передбачає ураження клітин Шванна, що продукують мієлін, у периферичних нервах. Це ураження може відрізнитися за ступенем тяжкості й виглядом. Регенерація і підтримка мієлінової оболонки після ураження нерва є важливим елементом лікування ПН. Ураження периферичних нервів призводять до втрати рухової, сенсорної і вегетативної функції в дистальних денервованих сегментах унаслідок порушення аксона, дегенерації нервових волокон і навіть загибелі нейронів.

Механізми дії

Уридинмонофосфат, вітамін B_{12} (ціанокобаламін) і фолієва кислота — ці середники беруть участь у метаболічних процесах і таким чином сприяють регенерації нервових волокон і чинять непряму (вторинну) знеболювальну дію. Крім того, похідні уридинмонофосфату стимулюють пуринергічні $P2Y$ -рецептори, проявляючи пряму (первинну) знеболювальну й стимулюючу регенераційну дію. Потрапляючи в організм, ціанокобала-

мін перетворюється на кобаламін, а потім на метилкобаламін і аденозилкобаламін (активні форми вітаміну B_{12}); фолієва кислота перетворюється на 5-метилтетрагідрофолат, 5,10-метилентетрагідрофолат і 10-формілтетрагідрофолат (активні форми фолієвої кислоти). Фолієва кислота, всмоктуючись у кишечнику, перетворюється на 5-метилтетрагідрофолат, який шляхом низки змін перетворюється на метіонін. Метіонін необхідний для синтезу білків, РНК, ДНК, фосфатидилхоліну, мієліну, нейромедіаторів тощо. 5,10-метилентетрагідрофолат і 10-формілтетрагідрофолат беруть участь в утворенні піримідинових і пуринових нуклеотидів, необхідних для побудови РНК і ДНК.

Лікування пацієнтів з невропатичним болем (НБ) у разі множинних супутніх захворювань — складний мультидисциплінарний процес, що вимагає медикаментозної терапії, психологічної реабілітації і фізіотерапевтичного впливу. Незважаючи на доведену низьку ефективність нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і анальгетиків у цих хворих, близько 2/3 з них отримують зазначені препарати. Неправильний вибір тактики лікування у хворих із НБ спричиняє зниження його ефективності й істотне збільшення тривалості лікування й витрат. При цьому лише незначна частка лікарів використовує у своїй клінічній практиці повний перелік рекомендованих лікарських засобів, які можна було б застосувати як препарати першої лінії для купірування НБ.

Ефективність застосування нуклеотидів при терапії пацієнтів із НБ доведена в низці досліджень. Так, у ретроспективному дослідженні (Lauretti G.R. et al., 2004) оцінювали ефект застосування комбінації цитидину, уридину з вітаміном B_{12} в якості допоміжної терапії при лікуванні хронічного нейропатичного поперекового болю в пацієнтів з каудальним введенням клонідину, лідокаїну й дексаметазону. Усього в дослідженні взяли участь 42 пацієнти: 21 — направлений на проведення каудальної блокади (контрольна група), 21 — отримував комбінацію «цитидин + уридин + вітамін B_{12} » 2 рази на добу протягом 28 днів. Результати продемонстрували, що в контрольній групі була вищою потреба в застосуванні пероральних НПЗП, ніж у групі прийому комбінації «цитидин + уридин + вітамін B_{12} », що свідчить про ефективність застосування комбінації нуклеотидів з вітаміном B_{12} у терапії НБ у спині. У нещодавніх дослідженнях оцінювали ефективність і безпеку застосування комбінації «уридин-5'-динатрію монофосфат + фолієва кислота + вітамін B_{12} » у 212 пацієнтів із НБ. Результати продемонстрували статистично значуще зменшення загальної оцінки болю за опитувальником болю (pain DETECT Questionnaire — PDQ), інтенсивності больового синдрому, кількості уражених ділянок і ступеня больового відчуття в пацієнтів, які приймали комбінацію нуклеотидів (Negrão L. et al., 2014; Negrão L., Nunes P., 2015). На сьогодні є небагато препаратів, які би діяли на рівні периферичних нервів і сприяли б їх фізіологічній регенерації. Тому застосування комплексу Нейрістон, до складу якого входить уридин-5'-динатрію монофосфат, вітамін B_{12}

і фолієва кислота, що дають регенераторний і знеболювальний ефекти, у комбінованій терапії може покращити ефективність лікування НБ. Активні компоненти комплексу Нейрістон сприяють активізації власних відновних процесів у пошкоджених нервових тканинах. Уридинмонофосфат, який є основним його компонентом, стимулює синтез фосфоліпідів, гліколіпідів (сфінголіпідів) і глікопротеїнів — основних структурних компонентів клітинних мембран, що забезпечує його регенеративний вплив на нервові волокна. Фолієва кислота й вітамін В₁₂ є необхідними коферментами для більшості метаболічних реакцій, за рахунок чого відіграють важливу роль у синтезі нуклеїнових кислот і білків. Комбінація активних речовин забезпечує комплексний вплив на фізіологічні функції організму й приводить до прискорення відновних процесів у пошкоджених нервових волокнах. Комплекс Нейрістон може бути рекомендований як джерело поживних речовин, що сприяють відновленню пошкоджених нервових волокон при таких станах, як нейропатія, невралгія, люмбаго, ураження нервових структур метаболічного характеру, інфекційні нейропатії тощо.

Периферичний нейропатичний біль після нуклеотомії

Нуклеотомія зводиться до видалення або руйнування пульпозного ядра при лікуванні міжхребцевих гриж. У проспективне контрольоване дослідження були включені 123 пацієнти з болем і функціональними порушеннями після нуклеотомії. З них 83 пацієнти (середній вік 47 років) на додаток до звичайної терапії отримували фіксовану комбінацію уридинмонофосфату 50 мг, ціанокобаламіну 3 мкг і фолієвої кислоти 400 мкг по 1 капсулі на день протягом 3 тижнів. Решта 40 пацієнтів (середній вік 48 років) у ці ж строки отримували звичайну терапію, без додавання фіксованої комбінації (контрольна група). Оцінку загального бала болю проводили за візуальною аналоговою шкалою (можливий діапазон значень від 0 до 100 мм).

У результаті дослідження було з'ясовано, що вираженість болю за візуальною аналоговою шкалою в групі з фіксованою комбінацією мала таку динаміку: спочатку — 90 мм, через 2 тижні — 24 мм, через 3 тижні — 8 мм. У ці ж строки в контрольній групі динаміка болю становила 81, 45 і 30 мм відповідно. Відмінності були вірогідними на користь групи з комбінованою терапією ($p < 0,005$ для 2 тижнів і $p < 0,001$ для 3 тижнів). Абсолютне зниження болю становило 91 % у групі з фіксованою комбінацією і 63 % — у контрольній групі. Якість життя за опитувальником QLQ-C30 (відсоток приросту): до 3-го тижня лікування якість життя підвищилася на 64 % у групі з фіксованою комбінацією і на 36 % — у контрольній групі ($p < 0,001$). Що стосується загального клінічного враження щодо успіху терапії в лікарів і пацієнтів, то, на думку лікарів, на 3-му тижні лікування спостерігалася значне покращання стану у 89 % пацієнтів.

Висновки

У виконаних дослідженнях була продемонстрована клінічна ефективність комбінації уридинмонофосфату 50 мг, ціанокобаламіну 3 мкг і фолієвої кислоти 400 мкг при основних видах периферичного нейропатичного болю (люмбальна/люмбосакральна радикулопатія, цервікальна радикулопатія, карпальний тунельний синдром, діабетична нейропатія тощо). При цьому комбінація не викликала побічних ефектів і добре переносилася.

При лікуванні пацієнтів з нейропатичним болем важливим є комплексний підхід, який включає симптоматичну й патогенетичну терапію. Наявні на сьогодні дані свідчать, що застосування комплексу уридинмонофосфату з ціанокобаламіном і фолієвою кислотою (Нейрістон) сприяє ефективному купіруванню больового синдрому, активізації власних відновних процесів у пошкоджених нервових клітинах, а також покращанню якості життя пацієнтів з нейропатичним больовим синдромом.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Aattal N., Cruccu G., Baron R. et al. *European Federation of Neurological Societies: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur. J. Neurol. 2010. 17. e1113-e1188.*
2. Scholz J., Finnerup N.B., Attal N. et al. *The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. Pain. 2019. Vol. 160. № 1. P. 53-59.*
3. Szok D., Tajti J., Nyári A., Vécsei L. *Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. Behav. Neurol. 2019. Vol. 2019. Article ID 8685954.*
4. Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. *Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. Pain Manag. 2014. Vol. 4. № 3. P. 191-196.*
5. Finnerup N.B., Attal N. *Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook. Pain Manag. 2016. 6(1). 1-3.*
6. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J. et al. *Algorithm for neuropathic pain treatment — an evidence based proposal. Pain. 2005. 118(3). 289-305.*
7. Lauretti G.C., Omals M., Pereira A.C. et al. *Clinical evaluation of the analgesic effect of the cytidine-uridine-hydroxocobalamin complex as a coadjuvant in the treatment of chronic neuropathic low back pain. Column. 2004. 3(2). 73-76.*
8. Martinez V., Attal N., Bouhassira D. et al. *Chronic neuropathic pain: diagnosis, evaluation and treatment in outpatient services. Guidelines for clinical practice of the French Society for the Study and Treatment of Pain. Douleur analg. 2010. 23. 51-66.*
9. Müller D. *Treatment of neuropathic pain syndromes. Results of an open study of the efficacy of a preparation based on pyrimidine nucleotides. Munich: Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH&Co, 2002.*
10. Okada M., Nakagawa T., Minami M., Satoh M. *Analgesic effects of intrathecal administration of P2Y nucleotide receptor agonists UTP and UDP in normal and neuropathic pain model rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. Vol. 303. № 1. P. 66-73.*

11. Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag.* 2014. 4(3). 191-196. doi: 10.2217/pmt.14.10.

12. Suezawa Y., Jacob H.A. Percutaneous nucleotomy. An alternative to spinal surgery. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1986. Vol. 105. № 5. P. 287-295.

13. Sheki A.A., Hamdan F.B. The role of different neurophysiological tests in the differential diagnosis of diabetic axonal neuropathy and lumbosacral radiculopathy. *Neurosciences (Riyadh)*. 2009. Vol. 14. № 1. P. 25-30.

14. Manole E., Bastian A., Neagu M. et al. Schwann Cell Plasticity in Peripheral Nerve Regeneration after Injury. 2020. <https://www.intechopen.com>.

15. Yonezawa T., Onomura T., Kosaka R. et al. The system and procedures of percutaneous intradiscal laser nucleotomy. *Spine (Phila. Pa 1976)*. 1990. Vol. 15. № 11. P. 1175-1185.

UA-NEIR-PUB-122020-007

Отримано/Received 30.11.2020

Рецензовано/Revised 04.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 07.12.2020 ■

Фистер Н.И., Орос М.М.

ГВУЗ «Ужгородський національний університет», г. Ужгород, Україна

Применение нуклеотидов при заболеваниях периферической нервной системы

Резюме. Периферическая нейропатия (ПН) — общее состояние, распространенность которого составляет примерно 8 % у пожилых людей. Нейропатическая боль имеет значительную частоту в общей популяции и поражает более половины всех пациентов с ПН. Патофизиология ПН характеризуется поражением миелинопродуцирующих клеток Шванна в периферических нервах. Регенерация/защита миелиновой оболочки после поражения нерва является основным элементом восстановления при ПН. Проблема нейропатической боли приобретает все большую актуальность для клиницистов различных профилей, что связано с широким распространением патологии и трудностями в достижении стойкого терапевтического эффекта. Несмотря на большое количество фармакологических препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с нейропатической болью, выбор оптимальной схемы лечения часто вызывает

трудности у клиницистов. В течение последнего десятилетия достаточно активно во врачебной практике используется группа так называемых нуклеотидов. Накапливаются дополнительные сведения об эффектах этой группы препаратов и происходит постепенная трансформация, в том числе их состава. Так, в последнее время внимание исследователей уделяется изучению эффективности комбинации «уридинмонофосфат + витамин B₁₂ (цианокобаламин) + фолиевая кислота», для которой характерен достаточно высокий профиль безопасности и хороший регенераторный потенциал. **Цель** этой статьи заключается в освещении механизмов действия и результатов клинического применения данной комбинации.

Ключевые слова: периферическая нервная система; нуклеотиды; уридинмонофосфат; цианокобаламин; фолиевая кислота; периферическая нейропатическая боль

N.I. Fister, M.M. Oros

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

The use of nucleotides in diseases of the peripheral nervous system

Abstract. Peripheral neuropathy (PN) is a common condition with a prevalence of approximately 8 % in the elderly. Neuropathic pain is significant in the general population and affects more than half of all patients with PN. The pathophysiology of PN is characterized by lesions of myelin-producing Schwann cells in peripheral nerves. Regeneration/protection of the myelin sheath after nerve damage is the main element of recovery in PN. The problem of neuropathic pain is becoming increasingly important for clinicians of various profiles due to the significant spread of pathology and difficulties in achieving a persistent therapeutic effect. Despite the large number of pharmacological drugs recommended for the management of patients with neuropathic pain, the choice of the optimal treatment regimen often

causes difficulties for clinicians. Over the last decade, a group of so-called nucleotides has been used quite actively in medical practice. Additional information about the effects of this group of drugs is accumulated, and there is a gradual transformation, including their composition. Thus, recently the attention of researchers has been devoted to studying the effectiveness of the combination “uridine monophosphate + vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) + folic acid”, which is characterized by a fairly high safety profile and good regenerative potential. The objective of this article is to highlight the mechanisms of action and results of clinical use of this combination.

Keywords: peripheral nervous system; nucleotides; uridine monophosphate; cyanocobalamin; folic acid; peripheral neuropathic pain