



# Restoring connections: новые возможности в управлении болью

*В настоящее время продолжается поиск действенного и безопасного средства для применения при разнообразных невропатических болевых синдромах. На симпозиуме, поддержанном компанией «Такеда», была представлена информация о новых возможностях, которые открывает использование комбинации нуклеотида уридин-5-монофосфата, витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты (Келтикан® комплекс) для пациентов с поражениями периферической нервной системы, сопровождающимся болевым синдромом.*



Профессор  
А.Б. Данилов

**П**редседатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, д.м.н., профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Андрей Борисович ДАНИЛОВ охарактеризовал современные подходы к диагностике и лечению болевого синдрома при поражении периферической нервной системы. Интенсивность болевого синдрома определяется степенью вовлеченности периферических нервов в патологический процесс. Периферический нерв, как правило, состоит из двигательных (толстых миелинизированных), вегетативных (тонких немиелинизированных) и чувствительных (сенсорных) нервных воло-

## Болевой синдром при поражении периферической нервной системы: современный взгляд на диагностику и терапию

кон. Нервное волокно, входящее в состав периферического нерва, в свою очередь состоит из осевого цилиндра, расположенного в центре волокна, миелиновой оболочки, одевающей осевой цилиндр, и шванновской оболочки. Миелиновая оболочка нервного волокна местами прерывается, образуя так называемые перехваты Ранвье.

Появление боли обусловлено поражением тонких сенсорных волокон, ответственных за болевую чувствительность. Такая боль называется невропатической. Следует отметить, что причинами невропатической боли могут быть повреждения нервной системы на любом уровне, нарушения функции как периферической, так и центральной нервной системы. Есть целый ряд состояний, когда в патологический процесс в периферических нервах по непонятным причинам вовлекаются только тонкие нервные волокна, остальные остаются сохранными. Сегодня невропатическая боль объединяет целую группу хронических болевых синдромов. Периферическая невропатичес-

кая боль встречается при полиневропатиях (включая диабетическую), постгерпетической невралгии, посттравматической невропатии, радикулопатии, плексопатии, комплексном регионарном болевом синдроме второго типа и др.

В этиологии невропатии тонких волокон доминируют идиопатические, наследственные (например, мутации натриевых каналов, болезнь Танжера, болезнь Фабри) и вторичные причины. К последним относят метаболические нарушения (сахарный диабет, гиперлипидемия, дефицит витамина B<sub>12</sub>, гипотиреоз и др.), инфекционные (васкулиты, вирусный гепатит С, поствирусные невропатии, болезнь Лайма, ВИЧ-инфекция, лепра) и иммунные (ревматоидный артрит, саркоидоз, системная красная волчанка) патологии, токсические и медикаментозные поражения.

Периферическая диабетическая полиневропатия – распространенное поражение центральной и периферической нервной системы у больных сахарным диабетом. Боли при диабетической по-



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

линевропатии характеризуются покалыванием и онемением в стопах и голени, усилением в ночное время. В то же время могут возникать резкие, стреляющие, пульсирующие и жгучие боли. Постгерпетическая невралгия является неврологическим осложнением герпетической инфекции, затрагивающим регионарные, чувствительные ганглии. У пациентов старше 50 лет риск развития постгерпетической невралгии достигает 50%. Болевой синдром при постгерпетической невралгии имеет выраженную вегетативную окраску в виде жгучих, приступообразных, резких болей, усиливающихся в ночное время. При этом ведущим клиническим маркером данного неврологического осложнения является выраженная аллодиния (болевы́е ощущения при воздействии неболевого стимула – прикосновения или холода). В таких случаях больные испытывают сильные боли при малейшем прикосновении. Симптоматика постгерпетической невралгии может уменьшаться в течение года или сохраняться на всю жизнь. Известно, что ноцицептивные боли чаще бывают острыми, а невропатические – хроническими. При компрессионных радикулопатиях наблюдается сочетание ноцицептивного и невропатического компонентов боли. Невропатический компонент при болях в нижней части спины характеризуется иррадиацией боли по корешку, стреляющими, жгучими болями в стопе, симптомом Ласега, тогда как ноцицептивный компонент проявляется локальными ноющими, тянущими, пульсирующими болями в пояснично-крестцовой области без иррадиации. По данным исследований, симптомы невропатической боли не зависят от этиологии и уровня поражения нервной системы, возраста,

пола и длительности болевого синдрома. Симптомы невропатической боли отражают патофизиологические механизмы боли, и выделение групп симптомов может иметь значение для дифференцированного лечения разных форм невропатической боли.

«Клиническая диагностика невропатической боли подразумевает соблюдение так называемого правила „трех С“: слушать, смотреть пациента и соотносить локализацию боли с топографией нервной системы», – отметил докладчик. Крайне важно, использует ли пациент вербальные дескрипторы невропатической боли, описывая ее как «стреляющую», «покалывающую», «жгучую».

Для поражения периферических сенсорных нервов характерна комбинация сенсорных позитивных и негативных симптомов, которая может меняться у одного и того же пациента на протяжении болезни. К позитивным симптомам относятся спонтанная боль, аллодиния, гипералгезия, дизестезия, парестезии, к негативным – гипалгезия, аналгезия. Для невропатической боли характерно сочетание болевых ощущений и локальных нарушений чувствительности.

При неврологическом обследовании следует осмотреть болевую зону и сравнить ее со здоровой стороной, исследовать чувствительность (тактильную, болевую, температурную), моторную систему. В качестве дополнительных методов выявления невропатического характера болевого синдрома применяются специальные опросники и анкеты, количественное сенсорное тестирование, исследование ноцицептивного мигательного рефлекса, лазерных и тепловых вызванных потенциалов, методы биопсии, конфокальной микроскопии роговицы, микронейрография.

Высокий профиль безопасности уридина, витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, входящих в состав Келтикана комплекса, и низкий риск лекарственного взаимодействия свидетельствуют в пользу применения этой комбинации при периферических невропатиях независимо от этиологии поражения нервной системы

Лечение болевого синдрома при поражении периферической нервной системы ведется по двум направлениям: патогенетическая (восстановление пораженных нервов, профилактика новых нарушений) и симптоматическая (уменьшение выраженности болевого синдрома) терапия. К основным препаратам для симптоматической терапии при невропатической боли относятся амитриптилин, габапентин, прегабалин, дулоксетин, пластыри с лидокаином, трамадол + парацетамол<sup>1</sup>. В патогенетической терапии для реабилитации пораженных нервных тканей успешно используются альфа-липоевая кислота (600 мг/сут) и бенфотиамин (300 мг/сут).

Одним из новых направлений при периферической невропатии является применение физиологических пиримидиновых нуклеотидов. Известно, что такой нуклеотид, как уридин, выступает в качестве эндогенного сигнала к регенерации периферического нерва при его повреждении. Эффективность уридина при различных невропатиях была продемонстрирована в клинических исследованиях. В ряде работ показано, что уридин значимо

<sup>1</sup> Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. № 9. P. 1113–1123.



снижал выраженность болевого синдрома, улучшал качество жизни и уменьшал потребность в сопутствующей терапии.

В состав Келтикана комплекса помимо нуклеотида уридин-5-монофосфата (50 мг) входят также витамин B<sub>12</sub> (3 мкг) и фолиевая кислота (400 мкг). И нуклеотиды, и витамины в составе Келтикана комплекса повышают синтез фосфолипидов, гликоли-

пидов и белков, основных компонентов мембраны нейронов. Применение Келтикана комплекса в качестве дополнения к стандартной терапии способствует увеличению площади поверхности миелина и толщины аксона, стойко увеличивает скорость проведения импульса по нервному волокну, а также способствует сокращению выраженности болевого синдрома у больных с диа-

бетической невропатией, болевой радикулопатией, невралгией и дискогенной болью. Высокий профиль безопасности комбинации уридина, витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты и низкий риск лекарственного взаимодействия свидетельствуют в пользу их применения у пациентов с периферическими невропатиями независимо от этиологии поражения нервной системы.



Профессор  
Дж. Монтеро

**П**рофессор Джордж МОНТЕРО (Jorge Montero) (Барселонский университет, Испания) охарактеризовал роль шванновских клеток в структуре нейрона. Шванновские клетки входят в состав миелиновой оболочки, покрывающей аксоны периферических нервных волокон. Шванновские клетки отвечают за продукцию миелина и обладают огромным потенциалом. Миелин – электроизолирующая фосфолипидная оболочка, окружающая аксоны многих нейронов. Приблизительно на 80% миелин состоит из липидов, на 20% – из белков. Такое высокое содержание липидов отличает миелин от других биологических мембран. Функция миелина

### Возможности применения нуклеотидов при болевом синдроме периферической нервной системы

состоит в ускорении проведения импульсов по нервам.

Демиелинизацией называется разрушение миелиновой оболочки нейронов периферической нервной системы с относительным сбережением аксонов. Это повреждение ухудшает проводимость сигналов в пострадавших нервах и вызывает дисфункцию периферических нервов, что и приводит к невропатии.

Докладчик отметил, что важной особенностью периферической нервной системы является способность периферических нервов к регенерации, образованию новых нервных синапсов.

В настоящее время известны активные компоненты, действующие на уровне периферических нервов и способствующие их физиологической регенерации. Нуклеотиды – соединения, входящие в состав нуклеиновых кислот, многих коферментов и прочих биологических соединений, находящихся во всех клетках живых организмов. Доказано, что нуклеотиды уридин и цитидин значительно ускоряют регенерацию нервных путей после повреждений. Они стимулируют синтез липидов и белков мем-

бран нейронов, обеспечивают клеточное деление и метаболизм. Нуклеотиды, в особенности уридин, участвуют в активации внутри- и внеклеточных сигналов, которые управляют процессом миграции/прикрепления шванновских клеток к аксону. Результаты исследований продемонстрировали, что уридин способствует реорганизации цитоскелета клетки, облегчая ее движение<sup>2</sup>.

В другом исследовании изучали сцепление шванновских клеток с аксоном. Было показано, что уридин регулирует в шванновских клетках экспрессию мембранного белка N-кадгерина, участвующего в механизме нейронального распознавания<sup>3</sup>.

Таким образом, по данным экспериментальных исследований, нуклеотиды, во-первых, участвуют в синтезе мембраны, процессах транскрипции и трансляции. Во-вторых, они способствуют клеточному делению и метаболизму, регенерации периферических нервов. В-третьих, они выступают в роли эндогенных «сигналов повреждения», поскольку взаимодействуют с мембранными рецепторами и активи-

<sup>2</sup> Martiáñez T, Carrascal M, Lamarca A. et al. UTP affects the schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganization // *Proteomics*. 2012. Vol. 12. № 1. P. 145–156.

<sup>3</sup> Martiáñez T, Lamarca A., Casals N., Gella A. N-cadherin expression is regulated by UTP in schwannoma cells // *Purinergic. Signal*. 2013. Vol. 9. № 2. P. 259–270.



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

ругут многие внутриклеточные сигнальные пути.

В ходе исследований на животных показано, что нуклеотиды оказывают механическое и температурное антиноцицептивное действие у здоровых крыс и антиаллодиническое действие у крыс с моделированной невропатической болью. Результаты подтвердили анальгетический потенциал нуклеотидов<sup>4</sup>.

Оценка клинического ответа у пациентов с люмбаго показала быстрое уменьшение боли после применения уридин-5-монофосфата. Уменьшение боли в покое и при движении было статис-

тически значимым в сравнении с плацебо и исходным уровнем. У пациентов не было выявлено побочных эффектов на фоне применения уридина<sup>5</sup>.

В заключение профессор Дж. Монтеро подчеркнул необходимость специального неврологического подхода к пациентам с болевым синдромом периферической нервной системы. Этот подход подразумевает комплекс восстановительных мер, направленных на регенерацию пораженных нервных волокон, с обязательным включением нуклеотидов в качестве дополнения к стандартной терапии.

Уридин и цитидин ускоряют регенерацию нервных путей после повреждений. Стимулируют синтез липидов и белков мембран нейронов, обеспечивают клеточное деление и метаболизм. Участвуют в активации внутри- и внеклеточных сигналов, которые управляют процессом миграции/прикрепления шванновских клеток к аксону

### Эффективность комбинации уридина, фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> при периферической невропатии

**П**овреждения периферических нервов приводят к утрате двигательной, сенсорной и вегетативной функций в дистальных денервированных сегментах вследствие повреждения аксонов, дегенерации нервных волокон и даже смерти нейронов. Поэтому, по мнению доктора Педро Силва АЛМЕЙДА (Pedro Silva Almeida) (специалиста по общей практике и семейной медицине, Португалия), регенерация и поддержание миелиновой оболочки после повреждения нерва – важное направление лечения пациентов с невропатиями. Данные фармакологических исследований показали, что уридин и цитидин ускоряют и усиливают нервно-мышечное восстановление у животных с экспериментальными поражениями седалищного нерва. Присутствие фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> играет ключевую роль в ускорении и стимуляции процессов регенерации нервов *in vivo*.

Далее докладчик представил результаты открытого поискового проспективного исследования эффективности Келтикана комплекса – комбинированного продукта, содержащего уридин-5-монофосфат, витамин В<sub>12</sub> и фолиевую кислоту. Многоцентровое исследование проводилось в течение двух месяцев на базе 76 центров первичной медицинской помощи, равномерно распределенных по всей континентальной Португалии и на Мадейре. В ходе исследования определялись типы полиневропатий, наиболее часто встречающиеся в практике врача первичной медицинской помощи, основные препараты, назначаемые больным на уровне первичного звена. Оценивалось, как изменится объем принимаемых сопутствующих лекарственных средств на фоне дополнительного приема Келтикана комплекса. В исследовании участвовали последовательно поступившие



П.С. Алмейда

пациенты с диагнозом «болевая полиневропатия» независимо от ее причины. Врач мог оставить пациента на его обычной терапии и одновременно назначить Келтикан® комплекс по одной капсуле в сутки в течение 60 дней. Клиническая оценка проводилась при включении в исследование и спустя 60 дней после начала исследования. Основным инструментом для оценки боли был валидированный опросник painDETECT questionnaire (PDQ). Исходно в исследование вошли 227 пациентов, 15 пациентов

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Liebau C., Koch H., Merk H.R. Beschleunigte Schmerzreduktion durch Uridin-5-monophosphat bei akuter Lumbago // Orthopädische Praxis. 2003. Vol. 39. № 5. P. 320.



Использование Келтикана комплекса в качестве вспомогательного дополнения к стандартному лечению способствует статистически значимому уменьшению интенсивности, степени иррадиации боли, количества пораженных областей, а также позволяет сократить дозы применения сопутствующих лекарственных средств

были исключены: трое не соответствовали критериям включения, двое не завершили 60-дневный интервал между оценками терапии, а десять – его превысили. Таким образом, окончательную выборку исследования составили 212 пациентов (средний возраст  $59 \pm 14,4$  (19–92) года). Большинство пациентов ( $n = 131$ ) были женщины. Средний индекс массы тела (ИМТ) больных составил  $27,3 \text{ кг/м}^2$ , при этом у 23,5% пациентов ИМТ был  $> 30 \text{ кг/м}^2$ . Медиана времени до консультации по поводу полиневропатии составляла 60 дней. У 21,3% больных был сахарный диабет, чрезмерное потребление алкоголя выявлено у 3,9% пациентов.

Наиболее часто диагностировались такие типы периферической невропатии, как поясничная/пояснично-крестцовая радикулопатия (34%), ишиалгия (27,4%), шейная радикулопатия (23,6%), синдром запястного канала (18,9%) и диабетическая невропатия (12,3%).

По опроснику PDQ интенсивность боли оценивалась по трем параметрам:

- 1) интенсивность боли в данный момент;
- 2) наиболее интенсивная боль в течение последних недель;
- 3) средняя интенсивность боли

в течение последних четырех недель.

Опрос пациентов, проведенный через 60 дней, показал статистически значимое ( $p < 0,001$ ) ослабление интенсивности боли по всем трем пунктам вне зависимости от проведенной терапии. Был проведен анализ динамики боли в случаях, когда стандартную терапию дополняли приемом продукта Келтикан® комплекс. Так, выраженное или очень выраженное ощущение жгучей боли или чувство жжения отмечали 25,8% пациентов на исходном визите и 12,7% на финальном визите. Ощущение покалывания и пощипывания было расценено как сильное или очень сильное в 34,8 и 15% случаев соответственно. Внезапные приступы боли в пораженной области (ощущение удара электрическим током) имели место у 38,4% пациентов. По окончании лечения лишь 3% больных расценивали эти приступы как сильные или очень сильные. Онемение пораженной области отмечали 38,9% пациентов на исходном визите и 4% больных после 60-дневного приема Келтикана комплекса. Одинаковое уменьшение выраженности ощущений после курса приема Келтикана комплекса было достигнуто у пациентов с болью при легком прикосновении (одежда, одеяло), болью

от воздействия холода и тепла, а также болью от давления. Сократилось число пациентов с иррадирующей болью с исходных 59 до 36,6% после 60 дней применения.

Общее среднее значение выраженности боли на исходном визите составило  $17,5 \pm 5,7$  балла по опроснику PDQ. При оценке через 60 дней общее среднее значение снизилось до  $8,8 \pm 5,2$  балла. Большинство пациентов (75,6%) сократили прием сопутствующих лекарственных средств.

Подводя итоги, П.С. Алмейда отметил, что лечение полиневропатии – непростая задача. Назначение различных классов препаратов, таких как анальгетики, антидепрессанты, противовоспалительные средства, часто ограничено из-за развития побочных эффектов. Проведенные исследования показали, что применение Келтикана комплекса в качестве вспомогательного дополнения к стандартному лечению можно считать эффективным и безопасным. Использование комплекса способствует статистически значимому уменьшению интенсивности, степени иррадиации боли, количества пораженных областей, а также позволяет сократить дозы сопутствующих лекарственных средств.

### Заключение

**К**елтикан® комплекс содержит биологически активные вещества: уридин-5-монофосфат (50 мг), витамин  $B_{12}$  (3 мкг), фолиевую кислоту (400 мкг). Келтикан® комплекс в качестве вспомогательного дополнения продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с поражениями периферической нервной системы (полиневропатиями различной этиологии, невралгиями, вертеброгенными болевыми синдромами).

В клинических исследованиях показаны значимое снижение выраженности болевого синдрома, восстановление функций периферической нервной системы и улучшение качества жизни у пациентов с невропатиями различного генеза. Следует отметить преимущества комплекса: простоту применения, благоприятный профиль безопасности и возможность одновременного приема с другими препаратами. \*

# Келтикан® КОМПЛЕКС

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ

Способствует регенерации нервных волокон



Удобный режим дозирования:

*1 капсула в день!*

Продолжительность приема – 20 дней.

При необходимости прием можно повторить.

Реклама

СГР № RU.77.99.11.003.E.005541.04.15 от 10.04.2015 г.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.

Gallai V et al. Acta Neurol Scand 1992; 86:3-7; Muller D. Fortschr Med Orig. 2002; 120:131-3; Martiane T. et al. Proteomics 2012 Jan; 12(1): 145-56

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия

Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625; www.takeda.com.ru



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.