

Купирование болевых синдромов

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ?

Э.З. ЯКУПОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Информация об авторе:

Якупов Эдуард Закирзянович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(987) 290-25-62; e-mail: ed_yakupov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена актуальной проблеме использования дополнительных методов при лечении болевых синдромов, в частности комплекса витаминов группы В в сочетании с холином и уридинмонофосфатом. Использование в клинической практике подобных комплексов связано с сочетанным противоболевым, репаративным, защитным эффектами. В работе освещается новое направление терапии, основанное на влиянии уридинмонофосфата на пуриновые рецепторы и опосредованном влиянии на ноцицептивные болевые синдромы в сочетании с защитным эффектом ремиелинизации и дополнительным аналитическим эффектом холина в сочетании с нейротропным комплексом витаминов группы В. Представлены данные по новому представителю данного класса – БАД Нейроурин (компания «Юнифарм»), комплексное воздействие которого основано на патогенетическом подходе и поможет усилить клинические эффекты традиционных методов лечения.

Ключевые слова: болевые синдромы, боль в нижней части спины, уридинмонофосфат, холин, нейротропный комплекс витаминов

Для цитирования: Якупов Э.З. Купирование болевых синдромов. Новый взгляд на старую проблему? *Медицинский совет.* 2019;12:20-24. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-20-24>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Relief of pain syndromes

NEW INSIGHT INTO THE OLD PROBLEM?

Eduard Z. YAKUPOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 420012, Russia, Kazan, Butlerova St., 49

Author credentials:

Yakupov Eduard Zakirzyanovich – Dr. of Sci.(Med.), Professor, Head of Chair for Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(987) 290-25-62; e-mail: ed_yakupov@mail.ru

ABSTRACT

The article is devoted to the urgent problem of additional methods in the treatment of pain syndromes, in particular a vitamin B complex combined with choline and uridine monophosphate. The use of such complexes in clinical practice is associated with combinational analgesic, reparative, and protective effects. The paper highlights a new direction of therapy based on the uridine monophosphate effect on purine receptors and the indirect effect on nociceptive pain syndromes combined with the protective effect of remyelination and the additional analytical effect of choline in combination with the neurotropic vitamin B complex. The author presents data on a new preparation in this class - dietary supplement Neurouridin (Unipharm), which combined effect is based on the pathogenetic approach and will help strengthen the clinical effects of traditional ionic treatments.

Keywords: pain syndromes, lower back pain, uridine monophosphate, choline, neurotropic vitamin complex

For citing: Yakupov E.Z. Relief of pain syndromes. New insight into the old problem? *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:20-24. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-20-24>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Не будет преувеличением утверждение, что болевые синдромы составляют львиную долю в структуре амбулаторного приема невролога. Существенную составляющую среди них имеет боль в нижней части спины, которая определяется неврологами как «дорсопатия», «дорсалгия», «поясничный остеохондроз» и т.д. Однако предметом нашей статьи является не дискуссия по поводу дефиниций или «какой НПВС лучше применять при боли в спине», а обсуждение дополнительных возможностей для облегчения состояния пациентов.

Безусловно, самым широко используемым классом препаратов для лечения вертеброгенных болевых синдромов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), имеющие как безусловные достоинства, так и неоспоримые побочные эффекты, суживающие свободу маневра врача. Поэтому не прекращаются поиски дополнительных как лекарственных, так и нелекарственных способов лечения, которые с разной степенью демонстрируют свою эффективность в проводимых испытаниях: антиконвульсанты и витамины группы В, антидепрессанты и миорелаксанты, мануальная терапия и рефлексотерапия – все это с разной степенью успешности применяется в стенах стационаров и поликлиник при боли в спине.

Одним из широко распространенных направлений купирования болевых синдромов (и в целом в лечении заболеваний периферической нервной системы) в отечественной неврологии является использование как различных витаминных комплексов, так и активно назначаемая врачами монотерапия витаминами группы В. Пожалуй, трудно найти группу препаратов, которая, с одной стороны, так давно и традиционно используется специалистами разного профиля, а с другой – вызывает такие споры об их эффективности.

Стоит отметить, что использование витаминов группы В в западных странах оправданно лишь при подтверждении дефицита того или иного витамина, и они не входят в клинические рекомендации по лечению болевых синдромов.

Однако накоплен богатый клинический опыт, свидетельствующий о наличии анальгетического эффекта высоких доз витамина В12 и существенно более высокой эффективности совместного использования витаминных комплексов с НПВС.

Кроме того, известны исследования о положительном эффекте перорального приема метилкобаламина при регенерации нерва и восстановлении миелиновой оболочки [1, 2].

В некоторых исследованиях пероральный прием комбинации L-метилфолата, метилкобаламина и пиридоксаль-5-фосфата показал увеличение плотности нервного волокна эпидермиса, уменьшение проявления чувствительных нарушений и улучшение качества жизни. В другом исследовании этого препарата была продемонстрирована клиническая эффективность в лечении болевой диабетической полинейропатии в виде улуч-

шения качества жизни и снижения болевого синдрома на 32% [3].

В связи с этим мы подчеркиваем относительную эффективность использования витаминов группы В, напоминая о целесообразности их использования, поскольку на практике неоднократно сталкивались с ситуацией, когда пациенты с полиневропатиями, вертебральным и/или корешковым болевым синдромом получали терапию витаминными комплексами без использования прочих препаратов.

В последние годы стали накапливаться данные о возможностях использования при купировании болевых синдромов лечебных комплексов, которые, помимо широко известных витаминов группы В, содержат так называемые пиримидиновые нуклеотиды и холин.

Так, хорошо известный цитидин-5'-дифосфохолин, или цитиколин, широко используется в неврологической практике как эффективный нейропротективный препарат, который продемонстрировал эффективность при лечении когнитивных нарушений, черепно-мозговых травм и острого нарушения мозгового кровообращения [4–6]. Цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин) представляет собой не что иное как пропрепарат холина и уридина, преобразуясь в организме в эти две молекулы после перорального приема внутрь. Точнее говоря, цитидин-5'-дифосфохолин распадается на холин и цитидин, а цитидин затем преобразуется в уридин.

В нескольких экспериментальных работах было показано, что холин эффективен не только в лечении заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). В частности, были продемонстрированы анальгезирующий эффект [8], улучшение функционального восстановления и регенерации нерва, улучшение сенсорных симптомов и скорости проведения по моторному нерву как в монотерапии, так и в комбинации с S-метилизотиомочевинной, улучшение регенерации и восстановления аксонов без образования рубцов при рассечении периферического нерва [7, 9]. На основании вышесказанного возникает закономерный вопрос: насколько эффективным может оказаться холин в лечении болевых синдромов? Вопрос, который в равной степени относится и к следующему соединению – пиримидиновым нуклеотидам.

Пиримидиновые нуклеотиды – новое направление в лечении болевого синдрома при поражении ПНС. Исследований в этом вопросе на сегодняшний день ограничено количество.

В 1992 г. была опубликована работа, в которой оценивалась эффективность уридина в лечении ДП по нейрофизиологическим показателям. По результатам работы наблюдалось значительное улучшение электронейромиографических параметров через 120 дней лечения [10].

В серии экспериментов было показано, что уридиновые нуклеотиды улучшают регенерацию поврежденного нерва, влияя на механизмы миграции, пролиферации и дифференциации шванновских клеток, увеличи-

вают диаметр нерва за счет увеличения толщины миелиновой оболочки и аксона, т. е. улучшают ремиелинизацию нерва и восстановление аксона после травмы [11, 12].

В одном из последних исследований, двойном слепом, рандомизированном, сравнительном, оценивалась эффективность пиримидиновых нуклеотидов в комбинации с витамином В12 в лечении компрессионных невропатий в сравнении с монотерапией витамином В12 [13]. В исследование были включены пациенты с дегенеративными ортопедическими изменениями и травмами (боли в нижней части спины, тазобедренных суставах и синдром карпального канала). Результаты показали, что пиримидиновые нуклеотиды в комбинации с витамином В12 оказывали наиболее выраженный эффект в купировании болевого синдрома.

В работе Negrão L. et al. исследовалась эффективность комплекса уридиновых нуклеотидов в комбинации с фолиевой кислотой и витамином В12. Установлено, что данная комбинация эффективна в лечении болевых синдромов различной этиологии [14].

Следует отметить, что использование уридина в купировании болевых синдромов имеет под собой солидное патогенетическое обоснование: уридин является природным нуклеозидом. Он участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот и коферментов, имеет универсальное значение в живой природе, присутствует во всех тканях животного и растительного происхождения. Из уридина синтезируется уридинтрифосфат, а затем цитидинтрифосфат, который при соединении с фосфатхолином образует фосфорсодержащие соединения холина или фосфолипиды головного мозга. Уридин – это агонист Р2У пуриновых рецепторов, которые играют очень важную роль в формировании болевой реакции через высвобождение провоспалительных цитокинов, глутамата и субстанции Р, участвующих в передаче ноцицептивных сигналов.

Пуриновые рецепторы, принимая участие в развитии хронической боли, рассматриваются в качестве мишени при терапии болевых синдромов [15–18].

Очень интересными представляются приводимые М.Л. Кукушкиным данные применения комбинации пиримидиновых нуклеотидов цитидин + уридин с витамином В12 при лечении невропатической боли [19, 20]. Высокая эффективность обезболивающего действия комбинации нуклеотидов и витамина В12 была также продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании у больных с компрессионными невропатиями вследствие травм и дегенеративных ортопедических изменений. Авторы показали статистически значимое превосходство комбинации уридина, цитидина и витамина В12 по сравнению с группой контроля. Сочетанное использование нуклеотидов и нейротропных витаминов также оказалось

эффективным при лечении алкогольной полиневропатии [17, 18]. В этом исследовании 303 больных в течение трех недель получали внутрь пиридоксин, цитидин и уридин. У всех пациентов отмечалось уменьшение болевого синдрома, улучшение чувствительности и рефлексов.

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что применение пиримидиновых нуклеотидов является одним из перспективных направлений при лечении острой и хронической боли. Противоболевая эффективность нуклеотидов может быть усилена добавлением нейротропных витаминов группы В. Доказанная клиническая эффективность и безопасность такой комбинации позволяет говорить о перспективности их использования в комплексной терапии болевых синдромов.

На данный момент арсенал невролога, работающего над купированием болевых синдромов, дополнился средством, удачно сочетающим уридинмонофосфат (150 мг), витамины группы В и холин (82,5 мг) – препаратом Нейроуридин компании «Юнифарм».

Следует отметить, что высокое (150 мг) содержание уридинмонофосфата в сочетании с холином и поддерживающими дозами В1, В6, В12 и фолиевой кислоты, является залогом в повышении эффективности лечения болевых синдромов, которые опосредуются через целый каскад положительных эффектов:

- улучшение метаболизма в структурах нервной системы,
- способствование репарации нервных волокон,
- антиноцицептивное действие.

Сочетание собственного анализирующего и противовоспалительного эффекта позволит, с одной стороны, усилить противоболевую эффект НПВС, а с другой стороны, поможет эффективно защитить структуру нервного волокна и миелиновой оболочки, что вкуче позволяет ожидать существенного клинического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение боли на сегодняшний день представляет собой одно из ведущих направлений в клинической неврологии. Проводится большое количество исследований, однако до сих пор отсутствует мировое консенсусное решение, в каждом регионе используются свои наработки. Крупные международные неврологические организации отводят большое внимание симптоматическому лечению болевых синдромов различного генеза: стали появляться препараты, которые на основе патогенетических и патофизиологических позиций купируют болевой синдром. Именно подобный комплексный подход с влиянием на различные звенья патогенеза боли поможет подойти к решению этой проблемы.



Поступила/Received 09.08.2019

НЕЙРОУРИДИН

НЕДОСТАЮЩЕЕ ЗВЕНО
СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ



ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ
ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
И ЗАЩИТЫ НЕРВНОГО ВОЛОКНА:

- ▶ ВЫСОКАЯ ДОЗИРОВКА
УРИДИНМОНОФOSФАТА 150 МГ*
- ▶ НЕЙРОТРОПНЫЕ КОМПОНЕНТЫ
ХОЛИН + ВИТАМИНЫ В



UNIPHARM

*Согласно современным данным Nootropic expert**
суточная доза уридинмонофосфата для обеспечения
нейропротективного действия должна составлять
150-250 мг 2 раза в день.

**<https://nootropicexpert.com/uridine-monophosphate/>

Реклама

RU 77.99.11.003.E.005816.12.2018 от 25.12.2018

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

1. Yaqub B.A, Siddique A., Sulimani R. Effects of methyl-cobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992; 94(2):105-111.
2. Watanabe T., Kaji R., Oka N. et al. Ultra-high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci.* 1994;122(2):140-143.
3. Fonseca V.A., Lavery L.A., Thethi T.K. Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med.* 2013;126(2):141-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.022.
4. Trippe B.S., Barrentine L.W., Curole M.V., Tipa E. Nutritional management of patients with diabetic peripheral neuropathy with Metanx: results of a real-world patient experience trial. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):219-27. doi: 10.1185/03007995.2015.1103215.
5. Gareri P., Castagna A., Cotroneo A.M. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging.* 2015;10:1421-1429. doi: 10.2147/CIA.S87886.
6. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016;63(3):1-73.
7. Arenth P.M., Russell K.C., Ricker J.H., Zafonte R.D. CDP-choline as a biological supplement during neurorecovery: a focused review. *PM R.* 2011;3(6 Suppl 1):123-131. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.03.012.
8. Kanat O., Bagdas D., Ozboluk H.Y., Gurun M.S. Preclinical evidence for the antihyperalgesic activity of CDP-choline in oxaliplatin-induced neuropathic pain. *J BUON.* 2013;18(4):1012-1018.
9. Özay R., Bekar A., Kocaeli H. et al. Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and reduces postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Surg Neurol.* 2007;68(6):615-622. doi: 10.1016/j.surneu.2006.12.054.
10. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S. et al. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. *Acta Neurol Scand.* 1992;86(1):3-7.
11. Palomo-Guerrero M., Cosgaya J.M., Gella A. et al. Uridine-5'-triphosphate partially blocks differentiation signals and favors a more repair state in cultured rat Schwann cells. *Neuroscience.* 2018;372:255-265. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.01.010.
12. Lamarca A., Gella A., Martiáñez T. et al. Uridine-5'-triphosphate promotes in vitro schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation. *PLoS One.* 2014;9(6):e98998. doi: 10.1371/journal.pone.0098998.
13. Goldberg H., Mibielli M.A., Nunes C.P. et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J Pain Res.* 2017;10:397-404. doi: 10.2147/JPR.S123045.
14. 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.
15. Gever J.R., Rothschild S., Henningsen R., Martin R., Hackos D., Panicker S., et al. AF-353, a novel, potent orally bioavailable P2X3/P2X2/3 receptor antagonist. *British Journal of Pharmacology.* 2010;160:1387-1398.
16. Ford A.P. In pursuit of P2X3 antagonists: Novel therapeutics for chronic pain and afferent sensitization. *Purinergic Signalling.* 2012;8:3-26.
17. Nair A., Simonetti M., Birsá N., Ferrari M.D., van den Maagdenberg A.M., Giniatullin R., et al. Familial hemiplegic migraine Cav2.1 channel mutation R192Q enhances ATP-gated P2X3 receptor activity of mouse sensory ganglion neurons mediating trigeminal pain. *Molecular Pain.* 2010;6:48. doi: 10.1186/1744-8069-6-48.
18. Inoue K., Tsuda M., Tozaki-Saitoh H. Modification of neuropathic pain sensation through microglial ATP receptor. *Purinergic Sig.* 2007;3:311-316.
19. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Пуринергические механизмы боли и обезболивания. *Российский журнал боли.* 2019;17(1):51-56. doi: 10.25731/RASP.2019.01.09. [Kukushkin M.L., Reshetnyak V.K. Purinergic mechanisms of pain and analgesia. *Russian Journal of Pain.* 2019;17(1):51-56.] (In Russ.) doi: 10.25731/RASP.2019.01.09.
20. Kretschmar C., Kaumeier S., Haase W. Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. Randomized double-blind study comparing 2 vitamin B preparations and a nucleotide preparation. *Fortschr Med.* 1996;114:32:439-43.