

**Препарати на основі нуклеотидів УТФ та ЦМФ
для лікування болю в нижній частині спини:
огляд рандомізованого клінічного дослідження NUBES**

Біль у нижній частині спини є однією з найчастіших причин звернення по медичну допомогу в усьому світі. Щонайменше 84% загальної популяції хоча б один раз у житті скаржилися на цей стан у дорослому віці. Зважаючи на поширеність, неспецифічність болю в нижній частині спини й можливі наслідки у вигляді зниження мобільності та загальної якості життя, питання менеджменту болю в нижній частині спини є вкрай актуальним. У цій статті подаємо огляд проспективного рандомізованого дослідження, метою якого було вивчення ефективності та переносимості препарату на основі нуклеотидів уридину трифосфату (УТФ) та цитидину монофосфату (ЦМФ) серед пацієнтів, які скаржаться на біль у нижній частині спини.

Біль у нижній частині спини є розповсюдженим станом, що бере початок від розтягнень і мікротравм у м'язах і зв'язках попереку, характеризується болісними відчуттями, м'язовим напруженням і скрутістю в ділянці між реберним краєм і нижньою сідничною складкою та може супроводжуватися болями в ногах. Біль у нижній частині спини частіше асоційований із травмою та раптовими різкими рухами. Найчастіше скарги на біль у попереку виникають протягом третьої декади життя, їхня розповсюдженість зростає до 60-65-річного віку. Важливими чинниками ризику також є психоосоціальний статус, особливості організації праці та надмірна вага. За тривалістю біль у нижній частині спини поділяється на гострий (менш ніж 4 тиж), підгострий (4-12 тиж) і хронічний (більш ніж 12 тиж).

Незважаючи на те що нерідко біль у спині завершується самостійно та не потребує активних медичних інтервенцій, ця скарга є однією з провідних причин звернення до лікаря. Біль у нижній частині спини часто обмежує побутову та трудову активність, слугує причиною непрацездатності та являє собою економічний тягар

на рівні як індивіда й родини, так і суспільства, виробництва й держави.

Метою лікування болю в нижній частині спини є контроль болю та збереження функціональної активності. Часто застосовуються такі лікарські препарати, як нестероїдні протизапальні засоби, парацетамол, трамадол, міорелаксанти, антидепресанти. Проте застосування цих речовин може значно підвищувати ризик виникнення серйозних побічних явищ.

За даними проведених раніше досліджень, комбінації нуклеотидів і вітаміну В₃ або вітамінів В₁, В₂ та В₁₂ продемонстрували ефективність у поспільних симптомів і поліпшенні функціональної активності серед пацієнтів, які скарги-лися на невралгію, невropатичний біль, остеоартрит і біль у нижній частині спини. У цьому матеріалі представлений огляд дослідження, що порівнює клінічну ефективність і переносимість двох лікувальних засобів (комбінації нуклеотидів уридину трифосфату, цитидину монофосфату та гідроксикобаламіну; тіаміну нітрату, піридоксину монофосфату та ціанкобаламіну) серед пацієнтів із болем у нижній частині спини. Тривалість лікування становила 60 днів.

Результати

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні NUBES узяли участь 634 пацієнти обох статей віком понад 18 років, які мали клініку середньотяжкого гострого болю нижньої частини спини менш ніж за 3 доби до початку скринінгу. Учасники були випадково розподілені на дві групи: група А (n=317) отримувала капсули з УТФ, ЦМФ і гідроксикобаламіном (УТФ – 1,5 мг, ЦМФ – 2,5 мг, гідроксикобаламін – 1 мг), тоді як група В (n=317) приймала таблетки, що містили вітаміни групи В (тіамін – 100 мг, піридоксин – 100 мг, ціанокобаламін – 5 мг). Для підтримання ослеплення досліджувані також уживали плацебо у формі таблеток (група А) чи капсул (група В). Під час візитів виконували антропометрію, вимірювання показників життєдіяльності, лабораторне тестування. Біль у спині та рухову функцію оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (0 – відсутність болю, 100 – максимальна інтенсивність болю), опитувальником Роланда – Морріса (24) запитання про вплив болю в нижній частині спини на повсякденну активність), а також відстанню від пальців до підлоги при нагинанні.

Первинною контрольною точкою було визначення відсотка учасників у кожній групі, котрим побічні ефекти під час лікування. Також досліджувалися зменшення болю та функціональні покращення в ході лікування, оцінені за візуальною аналоговою шкалою, опитувальником Роланда – Морріса та відстанню від пальців до підлоги. Визначалася частка пацієнтів у кожній групі, котрі продемонстрували поліпшення показників на ≥ 5 балів і ≥ 3 см відповідно.

У ході дослідження учасники обох груп продемонстрували суттєве поліпшення болю в спині порівняно зі станом до початку терапії. Під час другого візиту (30-й день) середня різниця у балах за візуально-аналоговою шкалою була вищою серед пацієнтів групи А порівняно з такою в учасників групи В (-4,5; 95%ДІ від -7,2 до -1,8; $p<0,0001$). Поліпшення за опитувальником Роланда – Морріса в ≥ 5 балів відзначалося серед 99% учасників. Усі досліджувані показали зменшення відстані від пальців до підлоги при нагинанні в ≥ 3 нахилих лікування.

За результатами дослідження, 75 (24%) пацієнтів із групи А та 105 (33%) пацієнтів із групи В повідомили про виникнення побічних ефектів. У зв'язку з цим 24 учасники з групи В були виключені з дослідження (в групі А таких учасників не було). Переважна більшість небажаних явищ, які виникли під час дослідження, була з боку шлунково-кишкового тракту.

Обговорення

Використання комбінації УТФ, ЦМФ і вітаміну В₁₂ у менеджменті болю є об'єктом багатьох клінічних досліджень з обнадійливими результатами. Зокрема, Goldberg і співавт. описують значне зменшення больових відчуттів і покращення функції суглобів у пацієнтів із компресійною невралгією, асоційованою з дегенеративними ортопедичними змінами хребта та кульшових суглобів на тлі прийому вітаміну В₁₂ і нуклеотидів [10]. У дослідженні, проведеному Nunes і співавт., внутрішньом'язові ін'єкції цих препаратів протягом 6 днів та їх подальші 30-денний пероральний прийом

сприяли зменшенню болю та покращенню координації рухів серед хворих на алкогольну полінейропатію [11]. Також була показана перевага комбінації нуклеотидів і гідроксикобаламіну над монотерапією вітаміном B_{12} у полегшенні нейропатичного болю, в тому числі болю в нижній частині спини [12].

Роль піримідинових нуклеотидів цитидину й уридину в полегшенні симптомів захворювань периферичної нервової системи була доведена в доклінічних дослідженнях, заснованих на експериментальному пошкодженні нервів. На тваринних моделях розторщеної рани було показано, що призначення нуклеотидів прискорювало аксональний та мієловий регенерацію, відновлення м'язових волокон, а також покращувало швидкість нейрональної передачі [20-22]. У подальших доклінічних дослідженнях було показано також підвищення кількості протеїнових нейрофіламентів, збільшення площі та товщини мієлінового шару аксонів, зростання продукції фосфоліпідів нейрональної клітинної мембрани, як-от фосфатидилхолін і фосфатидилінозитол [23]. У нещодавніх дослідженнях Satohshyuan і співавт. опублікували дослідження Матовної та сенсорної функції після 30 днів застосування нуклеотидів і гідроксикабаміну в шурів із модельованим розчавленням сідиничного нерва [24].

Механізми, що лежать у основі вищезгаданих терапевтичних ефектів уридину та цитидину, беруть свій початок від впливу цих нуклеотидів на пуринові рецептори P2Y₁ і P2Y₂, котрі, своєю чергою, регулюють нуклеотидо-опосередковане збудження нейронів шляхом пригнічення сімейства калієвих каналів Kv7 через підвищення позаклітинних рівнів іонів кальцію. Також піримідинові нуклеотиди підвищують активацію ванілоїдних рецепторів TRPV1 через активацію протеїнкінази C [26].

На українському фармацевтичному ринку є чимало дієтичних добавок, що відрізняються за вмістом нуклеотидів і вітамінів групи В, однак ми не можемо зробити однозначні висновки про їхню ефективність і безпеку у зв'язку з відсутністю відповідних доказових даних. На відміну від них лікарський засіб Нуклео Ц.М.Ф. Форте містить таку ж кількість УТФ, ЦМФ, що використовувалась у вищезгаданому рандомізованому дослідженні NUBES. Препарат Нуклео Ц.М.Ф. Форте має дві форми випуску – капсули для перорального застосування та ліофілізований порошок для приготування ін'єкційного розчину. Рекомендоване дозування Нуклео Ц.М.Ф. Форте для дорослих – 1 капсула 2 р/добу мінімальним курсом 10 діб або у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції 1 р/добу курсом 6-9 днів.

Висновки

Комбінація нуклеотидів ЦМФ та УТФ довела свою ефективність у терапії болювого синдрому та супутніх рухових порушень нижньої частини спини, спричинених травматичними, метаболічними, кістково-суглобовими причинами. Дані демонструють, що виключно УТФ взаємодіє з рецепторами P2Y Швана й активує зміни в цитоскелеті гіялінових клітин, запускаючи їх регенерацію та демонструючи антиоцисивну дію при нейропатичному болю. Терапевтичні ефекти цих сполук, зумовлені привидненням регенеративних процесів і відновленням мієлінізації периферичних нейронів, показали як на експериментальних моделях, так і в ході клінічних досліджень. На відміну від багатьох нуклеотидів, що представлені на ринку України переважно у вигляді дієтичних добавок, Нуклео Ц.М.Ф. Форте є лікарським препаратом, який містить фіксовану комбінацію УТФ та ЦМФ з доведеною ефективністю.

Підготувала Ганна Гаврюшенко

