



# Капсикам®

## Моя сила у русі!



- Комплексний ефект 5 активних компонентів<sup>1, 2, 3</sup>
- Зменшує біль у м'язах і суглобах<sup>1, 2, 3</sup>
- Не містить НПЗЗ<sup>1</sup>



НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Капсикам®. 2. Рачин А. П. Капсациноиды в терапии боли: мишени патогенетической терапии / А. П. Рачин, М. Н. Шаров, С. Н. Выговская и др. // РМЖ. — 2017. — № 24. — С. 1800–1804. 3. Шишкова В. Современный взгляд на выбор безопасной терапии при болях в суставах и спине у пациента с коморбидной патологией / В. Шишкова // Врач. — 2018. — № 5. — С. 72–80.

## Grindex

### Скорочена інформація про лікарський засіб Капсикам®.

Склад: діючі речовини: диметилсульфоксид, камфора рацемічна, олія терпентинна, бензилнікотинат, нонивамід; 1 г мазі містить 50 мг диметилсульфоксиду, 30 мг камфори рацемічної, 30 мг олії терпентинної, 20 мг бензилнікотинату, 2 мг нониваміду. **Лікарська форма.** Мазь. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються місцево при болю у суглобах та м'язах. **Показання.** Препарат застосовувати при м'язовому та суглобовому болю: як розігрівачий засіб у спортивній медицині. **Противоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; схильність до судом, бронхоспазму; виразки або шкірні захворювання. **Побічні реакції.** При підвищеній чутливості шкіри до компонентів мазі можуть виникати свербіж, набряк або кропив'янка, можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, подразнення, відчуття печіння, почервоніння та ін. **Спосіб застосування та дози.** При м'язовому та суглобовому болю на уражену ділянку наносити за допомогою аплікатора 1-3 г мазі 2-3 рази на добу залежно від інтенсивності болю та накладати пов'язку, щоб збільшити тепловий ефект. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** АТ «Гріндекс», вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія. та АТ Таллінський фармацевтичний завод, вул Тонді 33, 11316 Таллінн, Естонія.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. Р.П. № UA/6191/01/01 від 12.04.2017 (термін дії необмежений).

За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «АС «Гріндекс»:  
03040, м. Київ, вул. Красилівська 11, оф. 3. Тел. (044) 498-42-32.  
E-mail: info@grindex.ua, <https://www.grindex.ua>, <https://kapsikam.ua>

О.Є. Коваленко, д.м.н., професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

## Нобелівська премія за відкриття рецепторів TRPV та медичні перспективи похідних гострого перцю

4 жовтня стало відомо, хто отримає Нобелівську премію з фізіології та медицини – 2021. Нобелівський комітет ухвалив рішення про нагородження фізіолога Девіда Джуліуса з Каліфорнійського університету (США) та невролога Ардема Патапутяна з Центру дослідження Скриппса в Ла Жоллі, Каліфорнія, за відкриття рецепторів температури та дотику. Дослідження в цьому напрямі велися ще в 1990-х роках, і ось для науковців настала мить заслуженої слави [1, 2].

Раніше було відомо, що капсаїцин, який міститься в гострому перці чилі, активує нервові клітини, викликаючи болісне відчуття печіння. Проте залишалось загадкою, як ця хімічна сполука чинить свій незвичайний ефект. Джуліус і його колеги використали капсаїцин як тригерну речовину для ідентифікації окремого іонного каналу, що активується високою температурою. Науковці створили бібліотеку з мільйонів фрагментів ДНК, що відповідають генам, які експресуються в сенсорних нейронах, і можуть реагувати на біль, тепло та дотик. Учені висунули гіпотезу, що бібліотека включатиме і фрагмент ДНК, який кодує білок іонного каналу, здатний реагувати на капсаїцин. Упродовж кількох років вони експресували окремі гени з цієї колекції в культивованих клітинах, які звичайно не реагують на капсаїцин. Після копінгів пошуків було виявлено єдиний ген, який робив клітини чутливими до капсаїцину. Подальші експерименти показали, що цей ген кодує новий білок  $Ca^{2+}$ -іонних каналів, який згодом було названо TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1), або ванілоїдний рецептор 1 типу. Цей термочутливий рецептор активується за температури, що сприймається людиною як болісна, – вище 43°С.

Згодом Джуліус і Патапутян незалежно один від одного використали ментол для ідентифікації рецептора TRPM8, який активується холодом. Подібним чином було ідентифіковано інші іонні канали сімейства TRPV, які реагують на різні значення температури та відповідають за весь спектр температурної чутливості людини. Ардем Патапутян, окрім того, був номінований на Нобелівську премію за відкриття рецепторів тиску сімейства Piezo.

«Фундаментальні відкриття каналів TRPV1, TRPM8 і Piezo допомогли нам зрозуміти, як тепло, холод і механічна сила можуть ініціювати нервові імпульси, які дають змогу сприймати й адаптуватися до навколишнього світу», – зазначається в пресрелізї Нобелівського комітету. Для медицини важливо, що ці відкриття вказали на нові мішені для засобів лікування болю, адже теплові рецептори беруть активну участь у генерації болювого відчуття [2].

### Як біль полегшує біль

Капсаїцин і його аналоги широко використовуються для локального знеболювання, а також для лікування нейропатичного болю. Механізм дії полягає в селективній активації каналів TRPV1, які у великій кількості розташовуються в ноцицептивних нервових закінченнях [3, 4]. Активація TRPV1 забезпечує приплив іонів  $Na^+$  та  $Ca^{2+}$ , що, своєю чергою, викликає деполаризацію мембрани та виникнення потенціалу дії в ноцицептивних волокнах. Саме цей механізм сприяє появі відчуття печіння при нанесенні капсаїцину на шкіру чи при контакті зі слизовими оболонками. Та найцікавіше те, як це боліве подразнення зрештою застосовується для терапії болю. Річ у тім, що за фазою подразнення слідує пролонгована рефрактерність – фаза зниженої відповіді рецепторів на болюві стимули. Зв'язування капсаїцину з TRPV1 відкриває іонний канал, але в умовах постійної активації рецептор втрачає чутливість і канал стає непроникним для іонів кальцію.

Із рецепторами TRPV1 пов'язані два типи десенситизації: функціональна та фармакологічна. Функціональна десенситизація забезпечує короточасне зниження чутливості сенсорних нейронів до інших стимулів при одноразовому використанні капсаїцину. Фармакологічна десенситизація полягає в поступовому зниженні відповіді на стимуляцію після повторного застосування речовини. Нервові волокна, що виділили у відповідь на вплив капсаїцином значну кількість центральних нейротрансмітерів, стають «хімічно денервованими» й деякий час не відповідають на подразник [3, 4].

Дослідження ролі сімейства TRPV та їхніх лігандів у патогенезі болю тривають у XXI столітті. Встановлено, що активація TRPV1 у ноцицептивних нейронах спричиняє вивільнення нейропептидів і трансмітерів, які призводять до генерації

потенціалів дії, що спрямовуються на вищі рівні центральної нервової системи, де сприймаються як біль. Крім того, активація TRPV1 викликає периферичне вивільнення прозапальних сполук, які можуть сенсibiлізувати інші нейрони до фізичних, термічних або хімічних подразників. Інакше кажучи, цей рецептор здатний запустити ланцюгову реакцію болювого відчуття. Наявні докази того, що множинні міжклітинні сигнали, які походять від запальних процесів, конвертують (сходяться) на активації TRPV1 у сенсорних нейронах, що має кінцевим наслідком сприйняття болю. З активацією TRPV1 так чи інакше пов'язані нейропептиди запалення, як-от субстанція Р, пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну (CGRP), нейропептид Y, а також інші молекули, що діють як проалгетичні, прозапальні медіатори, – фактор росту нервів (NGF), аденозинтрифосфат, гістамін, цитокіни та хемокіни. Численні дослідницькі групи вважають, що активація TRPV1 може зумовлювати патогенез різних захворювань, як-от запальні захворювання кишечника, гастроентерогаєнальна рефлюксна хвороба, синдром подразненого кишечника, вузликостий свербіж (*prurigo nodularis*) і алодинія вульви.

Через це, а також тому, що безперервна активація TRPV1, навпаки, викликає аналгезію, цей рецептор став однією з головних мішеней для фармакотерапії в лікуванні болю [3]. Як перспективні фармакологічні засоби вивчають антагоністи, агоністи й модулятори TRPV1. Найбільш дослідженим агоністом TRPV1 є капсаїцин. Численні клінічні дослідження показали, що місцеве застосування капсаїциновмісних засобів низької концентрації є досить ефективним у лікуванні болю. Тому вони здобули широку популярність і навіть увійшли до деяких клінічних настанов [3, 4].

### Незалежні від TRPV1 механізми дії капсаїцину

Протягом багатьох років капсаїцин розглядали лише як агоніст TRPV1. Проте що глибше вивчали цю сполуку, то більше переконувалися, що капсаїцин може чинити різноманітні ефекти на клітини, діючи на певні органи та сприяючи різним реакціям. Деякі дослідження вказують на те, що капсаїцин може діяти незалежно від каналу TRPV1, здатний змінювати плинність клітинної мембрани, потоки іонів і рівень активних форм кисню в клітинах. Зокрема, R. Yang і співавт. описали вплив капсаїцину на потенціалозалежні калієві канали (VGPC). Ці канали беруть участь у механізмах сприйняття низької концентрації та запального болю завдяки частоті ноцицепторних імпульсів. Капсаїцин виявив інгібувальний ефект на VGPC, і цей механізм не залежить від TRPV1, що було показано на мишах із відсутнім геном TRPV1. У цьому контексті капсаїцин вивчають як терапевтичну альтернативу для лікування захворювань, пов'язаних із болем і запаленням [5].

### Нонівамід

Із червоного та чорного перцю виділено три активні сполуки, що спричиняють відчуття печіння або поколювання, – це гострий t-пелітонін, гострий капсаїцин і менш гострий нонівамід. Нонівамід – ваніліламід пеларгонової кислоти – має подібний до капсаїцину та t-пелітоніну протизапальний потенціал. T. Weiser і співавт. виконали дослідження на культурі клітин з експресованими рецепторами TRPV1. При додаванні нонівамід у капсаїцину за допомогою методу фіксації потенціалу було виявлено, що на рецепторному рівні криві концентрація – ефект, кінетика активації струму, а також притягнення конкурентним антагоністом капсаїцином значущо не відрізнялися між двома капсаїцинодами [6].

В іншому експерименті первинні мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) і макрофаги лінії U-937 піддавали впливу ліпопептидів з *Escherichia coli* (EC-LPS) для індукції запалення. Нонівамід ослаблював вивільнення EC-LPS, індукваного інтерлейкіном-6 і фактором некрозу пухлини-α



О.Є. Коваленко

в PBMC і макрофагах U-937. Цей протизапальний механізм був незалежним від шляху ядерного фактора κB, але може працювати через шлях протеїнкінази, активованої мітогеном (MAPK). У підсумку автори зазначили, що нонівамід чинить протизапальну дію шляхом інгібування індукваного EC-LPS й активації шляху MAPK. Крім того, активація каналів TRP відіграє роль у протизапальній здатності капсаїцину та нонівамід у [7].

### Капсикам®

Доки тривають наукові дослідження механізмів дії сполук перцю, на ринку вже доступні лікарські засоби на основі капсаїцину та його аналогів. Зокрема, нонівамід входить до складу комбінованого засобу місцевого застосування – мазі Капсикам®. Це зручний препарат для полегшення м'язового та суглобового болю, який відпускається без рецепта. Місцева дія мазі Капсикам® полегшує м'язовий і суглобовий біль, знижує м'язове напруження та болюві відчуття при лямбалгіях, зменшує запальні явища в суглобах, а покращення кровообігу чинить благотворний вплив при ревматичних станах. У спортивній медицині Капсикам® доцільно використовувати для енергійного розігрівання м'язів, на які припадають максимальні навантаження при тренуванні.

Крім нонівамід у складі Капсикаму міститься комплекс речовин, які чинять ад'ювантну подразнювальну та знеболювальну дію. Загалом 1 г мазі Капсикам® містить 50 мг диметилсульфоксиду, 30 мг камфори рацемічної, 30 мг олії терпентинної, 20 мг бензилнікотинату, 2 мг нонівамід. Нові дані дають підстави вважати, що така комбінація діючих речовин має необхідні синергічні властивості для полегшення болю різного походження. Зокрема, в камфори також виявлено TRPV-залежні ефекти.

### Камфора

Камфору виділяють із деревини камфорного лавра (*Cinnamomum camphora*) та здавна використовують як назальний деконгестант і засіб від кашлю. Камфору також звичайно наносять на шкіру для того, щоб отримати протисвербіжну, знеболювальну дію, та для лікування подразнен. Донедавна молекулярні механізми камфори не були описані, й лише на початку 2000-х років паралельно з вивченням сімейства рецепторів TRP відкривалися таємниці цієї речовини. Виявилось, що камфора активує та сильно десенсibiлізує TRPV1 за механізмом, який не залежить від ванілоїду, тобто місце зв'язування з рецептором у камфори інше, ніж у капсаїцину. Нещодавно було показано, що камфора активує TRPV3, а також гетерологічно експресований TRPV1, хоча у вищих концентраціях, аніж капсаїцин. Активація посилювалася в присутності стимуляції рецепторів, пов'язаної з фосфоліпазою C, що імітує запальні стани. Ху та співавт. виявили: хоча камфора активує TRPV1 менш ефективно, її застосування десенсibiлізує TRPV1 швидше та повніше, ніж капсаїцин. Крім того, камфора інгібує кілька інших споріднених до TRP іонних каналів, включаючи анкірноповторюваний TRP1 (TRPA1). Спричинена камфорою десенсibiлізація TRPV1 і блок TRPA1 можуть лежати в основі аналгетичного ефекту цієї субстанції [8].

### Підсумки

Нобелівські лауреати Девід Джуліус й Ардем Патапутян своїми дослідженнями рецепторів TRPV відкрили шлях до нових перспективних методів терапії болю. Наразі не всі механізми агоністів і антагоністів TRPV отримали пояснення, клінічне значення сигнальних шляхів TRPV ще належить встановити. Крім того, ще мають бути додатково вивчені й охарактеризовані TRPV-незалежні ефекти капсаїцину та споріднених сполук. Однак беззаперечним є значення капсаїцину як терапевтичного засобу. Поки тривають дослідження, в клінічній практиці вже успішно застосовуються місцеві засоби на основі капсаїциноїдів, зокрема мазь Капсикам®.

Список літератури знаходиться в редакції.