



## Хронічний больовий синдром. Звільнитися з капкана: управління болем у суглобах та хребті

**Хронічний больовий синдром – це своєрідний мультикомплекс, що поєднує у собі відразу декілька типів болю: ноцицептивний, дисфункціональний та нейропатичний. Особливий інтерес зумовлює нейропатичний біль, пов'язаний з органічним ушкодженням структур периферичної або центральної нервової системи, відповідальних за контроль та проведення больових імпульсів.**

У міру того, як біль стає хронічним, а в його підтримці спостерігається переважання центральних патофізіологічних механізмів, ефективність традиційних анагетиків починає знижуватися. Це потребує інших підходів до терапії: вони мають бути спрямовані насамперед на відновлення морфофункціональних ушкоджень у нервовій системі. З цього погляду перспективними є препарати нуклеотидів, що мають трофічний і регенеративний вплив на нервово волокно, а також сприяють відновленню його мієлінової оболонки. За даними численних клінічних досліджень, використання нуклеотидів сприяє послабленню симптомів і поліпшенню функціональної активності серед пацієнтів із хронічним больовим синдромом, зокрема нейропатичного генезу.

Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, поширеність нейропатичного болю в популяції становить 5-20%. Периферичний нейропатичний біль, що виникає за ушкодження периферичної нервової системи, характерний для поліневропатії, постгерпетичної невралгії, мононевропатії, плексопатії, радикулопатії, комплексного регіонарного больового синдрому. За ушкодження центральної нервової системи нейропатичний біль може розвиватися в пацієнтів із розсіяним склерозом, травмою спинного мозку, мієлопатією, сирингомієлією, після інсульту.

Нейропатичний біль – результат зазвичай порушення клітинної сигналізації нейронів. Ушкоджені нерви продовжують надсилати сигнали до центральної нервової системи, що зумовлює постійне відчуття болю через периферичну та центральну сенсibiliзацію, яка виникає у зв'язку зі змінами в іонних каналах, стимуляцією імунних клітин, впливом речовин, котрі виробляються гліальними клітинами, а також модуляцією генної експресії.

Нейропатичний біль клінічно характеризується гіпералгезією (підвищеною больючистію) ураженої ділянки та алодинією (больовою реакцією на не больові подразники). Інші сенсорні порушення, пов'язані з нейропатичним болем, включають дизестезію (нетипове відчуття, яке може бути вкрай сильним та/або супроводжуватися болем), парестезію (змінені відчуття, як-от оніміння, поколювання чи відчуття «мурашок»), гіперпатію (підвищену реакцію на серію подразників із подальшим подовженням больових відчуттів після припинення дії подразника), делокалізацію (виникнення болю в ділянці тіла при подразненні іншої ділянки). Найчастішими проявами нейропатичного болю є поколювання, оніміння, відчуття печіння та гострий біль. Більшість пацієнтів скаржаться на постійний або інтермітувальний біль, що виникає спонтанно і може посилюватися під час руху чи дотику. Також характерною особливістю

нейропатичного болю є його стійкість; часто цей біль персистує навіть через тривалий час після загоєння первинної травми. Ще одна несприятлива властивість нейропатичного болю, що ускладнює його лікування та значно знижує якість життя пацієнтів, – його схильність до швидкого прогресування і хронізації ще на самому початку больового процесу.

Мета лікування нейропатичного болю – його контроль та збереження функціональної активності пацієнтів. У терапії болю зазвичай використовуються такі лікарські препарати, як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антиконвульсанти, опіоїди, міорелаксанти, антидепресанти. Однак застосування цих речовин може становити значний ризик виникнення серйозних побічних явищ, а також спричиняє звикання та зниження ефективності лікування. Актуальним напрямом у лікуванні нейропатичного болю є пошук можливостей відновлення морфофункціональних властивостей ушкоджених нервів. Механізми нейропатичного болю можна пригнічувати та модулювати за допомогою речовин, що мають протизапальні, імунорегуляторні, антиоксидантні, трофічні та регуляторні властивості. До цієї групи лікарських речовин належать нуклеотиди.

### Роль нуклеотидів у менеджменті нейропатичного болю

Уридин і цитидин належать до сімейства піримідинових нуклеотидів і відіграють фундаментальну роль у клітинному метаболізмі. Крім того, що ці нуклеотиди входять до складу ДНК і беруть участь у транскрипції та трансляції геному, вони також забезпечують передачу енергії для утворення хімічних зв'язків, внутрішньоклітинну сигналізацію, нейротрансмісію та перенесення біохімічних радикалів. Метою лікування пацієнтів із нейропатичним болем має бути втручання в метаболізм периферичних нервів і відновлення нервових клітин. У цьому аспекті інтерес представляють дослідження можливостей терапії за допомогою нуклеотидів. Нуклеотиди впливають на метаболічні шляхи та відіграють важливу роль у біосинтезі речовин у периферичних нервах. Доведено репаративну активність нуклеотидів щодо нервового волокна. Піримідинові нуклеотиди беруть участь у процесі відновлення структури нервового волокна.

Роль піримідинових нуклеотидів у полегшенні симптомів захворювань периферичної нервової системи була показана в доклінічних дослідженнях, заснованих на експериментальному ушкодженні нервів. На тваринних моделях розтрощеної рани було доведено, що призначення нуклеотидів прискорювало аксональну та мієлінову регенерацію, відновлення м'язових волокон, а також покращувало швидкість нейрональної передачі. В подальших доклінічних випробуваннях продемонстровано також посилення синтезу протеїнових нейрофіламентів, збільшення площі та товщини мієлінової оболонки аксонів і підвищення продукції фосфоліпідів нейрональної клітинної мембрани, як-от фосфатидилхолін та фосфатидилетаноламін.

Механізми, що лежать в основі анагетичного та антиалодинічного ефектів сполук уридину, беруть свій початок від впливу цих нуклеотидів на пуринергічні рецептори (зокрема, P2Y1, P2Y2, P2Y4 та P2Y6), які, своєю чергою, регулюють нуклеотид-опосередковане збудження нейронів. Активація цих рецепторів сполуками уридину інгібує передачу больових сигналів.

За даними Okada та співавт., інтратекальне призначення саме уридиндифосфату (УДФ) та

уридинтрифосфату (УТФ), але не УМФ чи уридину, значно підвищило механічні ноцицептивні порогові, сприяючи зменшенню болю, а також мало значний антиалодинічний ефект у щурів із нейропатичним болем, тоді як АТФ, навпаки, знижував поріг болю (Okada et al., 2002).

Андо та співавт. довели дозозалежну анагетичну дію УДФ та УТФ на механічну алодинію в моделі нейропатичного болю сідничного нерва, на гостру термічну ноцицепцію, а також на запальний біль (Ando R.D. et al., 2010).

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні NUBES узяли участь 634 пацієнти, які мали клініку середньотяжкого гострого болю в нижній частині спини. У ході дослідження пацієнти, які приймали УТФ і ЦМФ, продемонстрували суттєве полегшення болю в спині порівняно зі станом до початку терапії. Під час другого візиту (30-й день) середня різниця у балах за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) 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). В іншому дослідженні, проведеному Н. Horter (2001), було з'ясовано, що лише 14 днів терапії УТФ та ЦМФ спричинили дострокове припинення застосування НПЗП або зменшення їх дози. Останнє було пов'язано зі швидким зниженням вираженості симптоматики та більш ранньою мобілізацією пацієнтів. Оцінка за ВАШ виявила зменшення болю в спокої та при навантаженні, м'язового напруження і болю при натисканні на остисті відростки хребців

М. Povedano, Y. Martínez вивчали ефективність комбінації нуклеотидів (УТФ і ЦМФ) і вітаміну В<sub>12</sub> у 400 пацієнтів із невралгією, що виникає внаслідок компресії нервової системи, пов'язаної з дегенеративними ортопедичними змінами 3 різних локалізацій болю: попереку, стегна та синдрому зап'ястного каналу. Відсоток пацієнтів, у яких показник за ВАШ ≤20 мм (первинна кінцева точка дослідження) під час 3-го візиту, був значно вищим у групі з УТФ і ЦМФ порівняно з групою монотерапії В<sub>12</sub> (p=0,0425).

Покращення в моделі гострого нетравматичного болю в хребті за допомогою комбінації УТФ, ЦМФ спостерігали М. Mibielli та співавт. (2014).

Також вивчалась ефективність УТФ і ЦМФ у пацієнтів із тунельним синдромом зап'ястного каналу, який частіше пов'язаний із патологією променево-зап'ясткового суглоба. У дослідженні спостерігалося значне лінійне зниження показника ВАШ (відношення шансів 0,59).

В Україні лікарським препаратом на основі піримідинових нуклеотидів, саме із цитидином і трьома сполуками уридину: УМФ, УДФ, УТФ, є Нуклео Ц.М.Ф. Форте, що має 2 форми випуску: капсули для перорального застосування та ліофілізований порошок для приготування ін'єкційного розчину. Курс лікування Нуклео Ц.М.Ф. Форте доцільно розпочинати з ін'єкційного введення (2 мл внутрішньом'язово 1 р/добу впродовж 10 днів), згодом необхідно перейти на прийом пероральної форми (1 капсула 2 р/добу протягом 14-20 днів).

### Висновки

Комбінація піримідинових нуклеотидів цитидину та сполуками уридину: УМФ, УДФ, УТФ довела свою ефективність у терапії хронічного больового синдрому, зумовленого нейропатичним болем, невралгіями, остеоартритом і дорсалгією. Терапевтичні ефекти цих сполук, зумовлені прискоренням регенеративних процесів і ремієлінізації нервових волокон, а також значною анагетичною й антиалодинічною дією, продемонстровані як на експериментальних моделях, так і під час проведення клінічних досліджень. В Україні доступним варіантом лікарських препаратів на основі комбінації піримідинових нуклеотидів є Нуклео Ц.М.Ф. Форте.

Підготувала Ганна Гаврюшенко



**Нуклео Ц.М.Ф. Форте**  
ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

- Відновлює передачу нервового імпульсу
- Зменшує потребу в анальгетиках при захворюваннях хребта і периферичних нервів

Р.П. № UA/3396/02/0

Р.П. № UA/3396/01/01

**ferrer**

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики