

# Роль нуклеотидов в лечении периферических нейропатий: обзор

Дж. Монтеро<sup>1</sup>, А.Б. Данилов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor of Neurology. Barcelona University. Chairman of the Clinical Neurophysiology Department in the Neurological Service. Hospital de Bellvitge, Barcelona

<sup>2</sup> Профессор, кафедра нервных болезней ИПО, ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Нуклеотиды и комплекс витаминов группы В (витамин B12 и фолиевая кислота) играют ключевую роль в процессе регенерации поврежденного периферического нерва. Как нуклеотиды, так и витамины, повышают синтез фосфолипидов, гликолипидов и белков, основных компонентов мембраны нейронов. Кроме того, нуклеотиды, а точнее уридин, выступают в качестве эндогенного сигнала к индукции быстрого заживления раны в случае повреждения периферического нерва. Целью данной статьи является обзор научных данных по применению нуклеотидов (в комбинации с комплексом витаминов группы В или без таковых) при периферических нейропатиях.

## РОЛЬ УРИДИНА В РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА

Механизм действия уридуна носит многофакторный характер и включает регенерацию и профилактику дальнейшей дегенерации периферической нервной системы. Его влияние можно разделить на две основные категории: внутри- и внеклеточное.

Хорошо известно, что только нуклеозиды (цитидин, уридин), но не нуклеотиды (их фосфорилированные формы), могут проникать через биологические мембранны. После проникновения внутрь нервной клетки часть уридуна под-

вергается аминированию с образованием цитидина [1]. Оставшийся уридин и вновь образованный цитидин становятся основополагающими компонентами ДНК и РНК, увеличивая активность процессов транскрипции и трансляции. Им также принадлежит важная ферментная функция в биосинтезе таких мембранных компонентов, как фосфолипиды, гликолипиды и гликопротеины. Данные компоненты обнаруживаются в высоких концентрациях в периферических нервах и играют принципиальную роль в образовании и созревании аксонов и миелиновой оболочки [2]. В дополнение к их внутриклеточному действию, пириимидиновые нуклеотиды, в частности УТФ и УДФ, оказывают также влияние на нервную систему, активируя мембранные рецепторы P2Y в мембранах нейронов. Как показали недавние фундаментальные исследования, данная активация стимулирует пролиферацию шванновских клеток, миграцию и адгезию к аксону поврежденного нерва [3–5] (рис. 1).

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ УРИДИНА ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЯХ

В многочисленных клинических исследованиях была показана эффективность нуклеотидов (уридин, цитидин) при различных метаболических (диабетической, алкогольной) полинейропатиях, костно-суставных (т.е. при межпозвонковых радикулопатиях) и инфекционных (вирусных) поражениях нервов. Также проводилась оценка эффективности пириимидиновых нуклеотидов в лечении люмбаго и невралгий, затрагивающих тройничный, лицевой и межреберный нервы. Следует иметь в виду, что подавляющее большинство данных исследований было проведено с препаратами, содержащими комбинацию уридуна и цитидина (Нуклео ЦМФ форте, разработанный компанией Grupo Ferrer Internacional, S.A), некоторые из них — с препаратами, содержащими только УТФ или УМФ, в остальных использовалась комбинация УМФ с витамином B<sub>12</sub> и фолиевой кислотой (Келтикан® комплекс, Trommsdorff GmbH & Co., Германия, Grupo Ferrer Internacional, S.A.). Несмотря на различную степень фосфорилирования уридуна или цитидина в их составе, эффективность всех препаратов базируется главным образом на наличии и количестве уридуна в соответствующих лекарственных формах, поскольку экзогенные нуклеотиды быстро дефосфорилируются после приема внутрь, т.е. УТФ, УДФ и УМФ, а также цитидин быстро превращаются в уридин, который обладает разнообразными функциями в нерв-

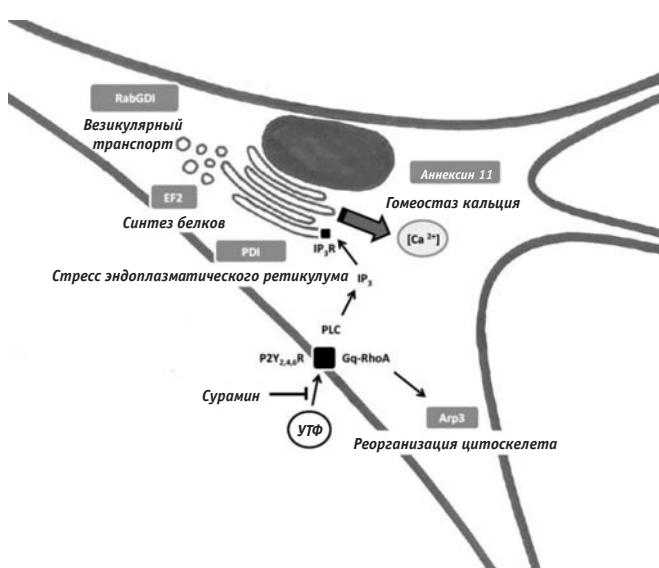


Рис. 1. Предполагаемая модель влияния УТФ на протеом шванновских клеток. Белки, содержание которых повышается (в серых рамках) [3]

ной системе. С другой стороны, витамин B<sub>12</sub> и фолиевая кислота усиливают действие уридина.

#### Метаболические нейропатии

В двойном слепом исследовании, включавшем 303 пациентов, получавших ЦМФ по 2,5 мг и УМФ/УДФ/УТФ по 1,5 мг три раза в сутки, данная комбинация значительно облегчала сенсорные и сенсомоторные нарушения, связанные с *алкогольной полинейропатией*, через три недели лечения [6]. В данном исследовании активный препарат был также эффективен, как два препарата сравнения, содержащих комбинации витаминов группы В. Боль и парестезия оценивались по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) длиной 10 см с точки зрения распространения, интенсивности и продолжительности. Полученные по ВАШ суммарные оценки были первичными критериями эффективности. Сенсорные параметры (прикосновение, холодная температура, физиологическая боль), проприоцепция большого пальца стопы, а также сила дorsiфлексии и подошвенных сгибателей стопы оценивались в качестве вторичных критериев. Улучшение суммарных оценок по ВАШ более чем на 50 % было выявлено у 64 % пациентов, получавших исследуемый препарат, и у 61 % пациентов и 60,2 % пациентов, получавших два препарата сравнения. Все вторичные параметры эффективности улучшались на фоне всех трех видов терапии.

Четкое свидетельство пользы уридина в качестве этиотропного лечения *диабетической полинейропатии* было получено в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании электромиографии [7]. Двадцать пациентов с диабетической полинейропатией получали внутрь уридин (300 мг три раза в сутки) в течение 180 дней, в то время как другие 20 пациентов получали плацебо. Критериями включения были: патологическое снижение скорости проведения импульсов не менее чем в двух периферических двигательных и чувствительных нервах с доминирующей стороны, хроническая боль в нижних конечностях и снижение вибрационной чувствительности. Не обнаружено статистически значимого улучшения в группе плацебо. В группе уридина пациенты показали значительное повышение скорости проведения нервных импульсов через 120 и 180 дней по сравнению с исходными показателями. Через 90 дней после окончания лечения было проведено контрольное обследование, которое показало, что в течение периода наблюдения улучшения сохранялись (табл. 1).

В открытом исследовании 15 пациентов с *диабетической полинейропатией* получали внутривенные инфузии ЦМФ в дозе 15 мг и УМФ/УДФ/УТФ в дозе 5,6 мг один раз в сутки в течение 5 дней. Первичными конечными точками по эффективности были боль (оцененная по ВАШ), общее клиническое впечатление и показатели оценки симптомов нейропатии. Вторичными конечными точками были рефлекторная реакция, глубокая и поверхностная чувствительность, чувство положения пальцев стопы, сила мышц голени и скорость проведения нервного импульса. На 6-й день отмечено значительное уменьшение ( $p < 0,001$ ) боли и профиля симптомов нейропатии. Общее клиническое впечатление улучшилось у 47 % пациентов. Наконец, не отмечено изменений со стороны вторичных конечных точек [8].

**Таблица 1. Средняя амплитуда  $\pm$  СО (микров) антидромной СПИ икроножного нерва у пациентов с диабетом, получавших уридин (А) и плацебо (В) [7]**

Период	А	В	С
Исходно	4,4 $\pm$ 1,8	4,8 $\pm$ 2,4	P = N.S.
На 60-й день	4,9 $\pm$ 2,0	4,6 $\pm$ 2,1	P = N.S.
На 120-й день	*5,9 $\pm$ 2,0	4,7 $\pm$ 1,9	P < 0,05
На 180-й день	*7,0 $\pm$ 2,4	4,7 $\pm$ 2,2	P < 0,001
Последующее наблюдение (через 90 дней)	*6,7 $\pm$ 1,7	4,9 $\pm$ 2,2	P < 0,005

\* $P < 0,00005$  при применении для сравнения двухфакторного ANOVA.

С — статистически значимая разница показателей между двумя группами при применении t-критерия Стьюдента.

Эффективность пириимидиновых нуклеотидов при диабетической полинейропатии также оценивалась в ходе открытого исследования, включавшего 40 пациентов, получавших внутрь ЦМФ в дозе 5 мг и УМФ/УДФ/УТФ в дозе 3 мг два раза в сутки в течение трех месяцев. Критериями эффективности были улучшение показателей нейропатической нетрудоспособности, скорости проведения импульсов по чувствительным и двигательным нервам и восприятие боли по ВАШ. Применение пириимидиновых нуклеотидов приводило к значительно более хорошим ( $p < 0,05$ ) оценкам выраженности боли и показателям проводимости чувствительных нервов по окончании лечения [9].

Наконец, в другом открытом исследовании с участием 50 пациентов с тем же самым состоянием пациенты получали комбинацию уридина и цитидина в виде внутримышечных инъекций один раз в сутки в течение 10 дней, вслед за чем следовал прием двух капсул два раза в сутки в течение 14 дней. Контрольную группу составили 10 пациентов на стандартной терапии. Эффективность оценивалась по изменениям порога чувствительности к боли, температуре, прикосновению и вибрации, а также по данным электромиографии. Терапия приводила к уменьшению всех порогов чувствительности и функции периферических нервов, что стало очевидным через две недели. Значимое улучшение параметров чувствительности и проводимости двигательных и чувствительных нервов наблюдалось уже на 15-й день лечения в сравнении с группой контроля [10]. В группе контроля эти изменения были незначительными.

#### Радикулопатии

В открытом проспективном исследовании изучалось внутримышечное введение ЦМФ в дозе 10 мг + УТФ в дозе 6 мг + витамина B12 в дозе 4 мг один раз в сутки у 425 пациентов с шейной, спинной и поясничной радикулопатией, или ишиасе. Через 9 дней пациенты были переведены на прием внутрь ЦМФ 15 мг + УТФ 9 мг + витамина B12 6 мг три раза в сутки в течение 21 дня. Некоторые из включенных в исследование пациентов были детьми (с 13 лет), но для этой категории пациентов не было описано изменение дозы. Эффективность оценивалась по улучшению показателей боли в покое, боли при активном и пассивном движении, боли при пальпации и функциональной способности. К окончанию периода лечения у 82,9 % пациентов отсутствовали боли в

**Таблица 2. Результаты по первичной конечной точке «боль при движении» через 24 часа [13]**

Терапия	Время	п	СО	Мин.	Макс.
УМФ ITT-популяция (согласно протоколу)	Исходно	40 37	76,1 (12,1) 76,8 (12,2)	43 43	99 99
ITT-ПОПУЛЯЦИЯ (согласно протоколу)	Через 24 часа после первого введения	39 37	56,9 (17,6) 56,1 (17,7)	26 26	89 89
Плацебо ITT-ПОПУЛЯЦИЯ (согласно протоколу)	Исходно	39 33	76,3 (12,6) 75,5 (12,6)	47 47	100 98
ITT-ПОПУЛЯЦИЯ (согласно протоколу)	Через 24 часа после первого введения	39 33	65,1 (18,6) 63,7 (18,3)	16 16	100 99

покое в сравнении с 9,5 % до начала терапии ( $p < 0,0001$ ). Частота тяжелых болей в покое снизилась с 24,5 % на момент начала лечения до 0,8 % к окончанию терапии. Полноценная функциональная способность пораженной конечности или болезненного отдела отмечалась у 9,8 % пациентов до лечения, к концу лечения этот показатель увеличился до 56,9 % ( $p < 0,0001$ ) [11].

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании применение у 50 пациентов с дискогенной радикулопатией ЦМФ в дозе 2,5 мг + УМФ/УДФ/УТФ в дозе 1,5 мг + витамина В<sub>12</sub> в дозе 1 мг два раза в сутки через 12 недель значительно превосходило лечение комплексным препаратом витаминов группы В. Критериями оценки были подвижность, оценивавшаяся по пространству между кончиками пальцев и полом, результаты тестов Шобера и Ласега, а также интенсивность боли исходно и через 3 и 12 недель. Через 12 недель расстояние между пальцами и полом, а также результаты тестов значительно улучшились по сравнению с исходными показателями на фоне обоих лекарственных средств ( $p < 0,001$ ). Исследуемый препарат значительно превосходил комбинацию витаминов группы В по показателю расстояния между пальцами и полом ( $p = 0,0156$ ), но по результатам тестов разницы между видами лечения не обнаружено. К окончанию периода наблюдения 11 пациентов, получавших исследуемый препарат, из 25 и 2 пациента, получавших препарат сравнения, из 25 пациентов не имели боли ( $p < 0,0001$ ) [12].

В третьем открытом исследовании оценивался эффект перорального применения УМФ в дозе 50 мг + витамина В<sub>12</sub> в дозе 0,003 мг + фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг (Келтикан<sup>®</sup> комплекс) один раз в сутки в течение трех недель в качестве вспомогательной терапии к стандартному лечению у 83 пациентов с болью, особенно в поясничном отделе позвоночника, и ограничением подвижности после хирургической коррекции поясничной межпозвоночной грыжи. Группу контроля составили 40 пациентов, получавших только стандартную терапию (физиотерапия, анальгетики, физиотерапия и бальнеологическое лечение). Первичным и вторичным критериями эффективности были интенсивность боли по данным ВАШ и качество жизни, которое оценивалось по стандартному опроснику (QLQ-C30), соответственно. Более выраженное снижение восприятия боли было зарегистрировано в активной группе (ВАШ: 90, 24 и 8 исходно, через 14 дней и три недели соответственно) по сравнению с группой контроля (ВАШ: 81, 44,5 и 30 пунктов исходно, через 14 дней и три недели соответственно)

(табл. 2). Эти отличия были статистически значимыми и соответствуют 91 % уменьшению боли в группе Келтикан<sup>®</sup> комплекса и 60 % в группе контроля. На фоне исследуемого комплекса также значительно ( $p < 0,001$ ) улучшилось качество жизни участников исследования к окончанию терапии в сравнении с контрольной группой. Наконец, оценка по шкале общего клинического впечатления, которая отражает общее состояние здоровья, значительно улучшилась у 89 % пациентов в группе исследуемого препарата и лишь у 40 % пациентов контрольной группы. Также отмечались значительные изменения различных вторичных клинических показателей, например нарушения чувствительности, миогелоз и парез [13].

В ретроспективном исследовании оценивался эффект комплекса цитидин-уридин-витамин В<sub>12</sub> в качестве вспомогательного средства при ведении хронической нейропатической поясничной боли у пациентов с каудальным введением клонидина, лидокаина и дексаметазона. На протяжении того периода спинальная блокада с введением лидокаина, клонидина и дексаметазона проводилась три раза всем пациентам (48 пациентов). В ходе исследования 21 пациент был направлен на проведение каудальной блокады (контрольная группа, КГ), 21 пациент получал внутрь комплекс цитидин-уридин-витамин В<sub>12</sub> два раза в сутки в течение 28 дней (исследуемая группа, ИГ). Первичной конечной точкой была разница в снижении боли между группами по данным ВАШ. Результаты показали, что в то время как интенсивность боли (ВАШ, см) в первый день была одинаковой в двух группах (КГ — 8,3 ± 1,4; ИГ — 8,6 ± 1,1;  $p = 0,5485$ ), со временем результаты в исследуемой группе стали лучше, а именно:

- ВАШ на 14-й день: КГ — 3,9 ± 1,2; ИГ — 2,3 ± 1 ( $p = 0,00003$ );
- ВАШ на 28-й день: КГ — 2,8 ± 0,7; ИГ — 1,9 ± 0,9 ( $p = 0,0011$ );
- ВАШ на 56-й день: КГ — 2,3 ± 1,2; ИГ — 1,7 ± 1,1 ( $p = 0,07$ ).

Потребность в пероральном приеме кетопрофена (использовался в качестве резервного препарата) была выше в первые 14 дней приема в КГ ( $p = 0,0002$ ), что свидетельствует об эффективности применения данной комбинации при нейропатических болях [14].

Наконец, четкое свидетельство анальгетического эффекта уридина было получено в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, оценившем эффективность УМФ при остром люмбаго. Было включено 80 пациентов, 40 из них получали суточную дозу УМФ 19,35 мг в течение 4 дней в виде внутривенных инфузий. Первичной конечной точкой было изменение боли, возникающей во время движения, через 24 часа после первого введения. Вторичными показателями были боль в покое, субъективная оценка подвижности, подвижность спины и наличие и тяжесть миогелоза. После первой инфузии боль при движениях уменьшилась более значительно ( $p = 0,025$ ) на фоне УМФ, чем на фоне плацебо. Отмечалось улучшение по всем вторичным показателям эффективности, хотя значимо — только в отношении субъективной



**Рис. 2.** Терапевтические результаты после применения ЦМФ и УМФ/УДФ/УТФ у 2083 пациентов с нейропатиями различной этиологии [17]

оценки подвижности ( $p < 0,05$ ) в сравнении с плацебо [Liebau et al., 2003].

#### Нейропатия лицевого нерва

Эффект комбинации уридурина и цитидина при нейропатии лицевого нерва оценивался в простом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 57 пациентов. Пациенты получали 5 мг данной комбинации внутрь три раза в сутки либо плацебо в течение двух недель. Семь пациентов в группе активного препарата и 6 пациентов в группе плацебо не завершили курс лечения по причине побочных эффектов, отсутствия приверженности лечению или неэффективности препарата по мнению пациента или врача. В обеих группах эффективность оценивалась на основании времени наступления клинического улучшения по данным шкалы Скриба (Scrib) для оценки тяжести паралича лицевого нерва. В группе активного лечения большая доля пациентов показала клиническое улучшение значительно быстрее на 10-й день, чем в группе плацебо (38,9 % пациентов группы активной терапии и 34,8 % в группе плацебо,  $p = 0,039$ ) [15].

Было проведено открытое исследование с участием 30 пациентов с острой нейропатией лицевого нерва, сопровождавшейся умеренной или тяжелой острой или хронической болью. В течение первой недели лечения пациентам проводились внутримышечные инъекции ЦМФ в дозе 5 мг + уридурина фосфата в дозе 3 мг + витамина В12 в дозе 2 мг один раз в сутки. В течение второй недели лечения такая же доза вводилась два раза в сутки перорально. Клинически значимое улучшение наблюдалось у пациентов с незначительными количественными нарушениями, а также у пациентов с легкими и умеренными дегенеративными признаками. К окончанию лечения 22 из 30 (55 %) пациентов не имели боли. Первое снижение боли было выявлено на 3-й день лечения у пациентов с острой болью ( $p < 0,05$ ) и на 7-й день лечения у пациентов с хронической болью ( $p < 0,05$ ) [16].

#### Нейропатии различной этиологии

Исследование, включавшее более 2000 пациентов с диагностированной нейропатией различной этиологии, которых лечили пириимидиновыми нуклеотидами перорально и/или парентерально, показало, что 89 % пациентов сообщили о положительных результатах лечения [17]. Наиболее частой причиной нейропатии были болевые вертебральные синдромы (26 % всех пациентов имели поясничную радикулопатию). Другими причинами были: метаболические полинейропатии (10 % с диабетической и 3,5 % с алкогольной нейропатией) и состояния, поражающие один периферический нерв, например невралгия тройничного нерва, постгерпетическая, межреберная невралгия и невралгия лицевого нерва. Сорок процентов пациентов получали сопутствующую терапию, чаще всего анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты. Лекарственный препарат назначался следующим образом: 45 % пациентов получали его только перорально, 10 % — только парентерально (чаще всего внутримышечно), в остальных случаях применялся комбинированный путь. Перорально использовалось 5–10 мг ЦМФ и 1,26–2,52 мг уридурина два раза в сутки, в зависимости от тяжести заболевания. Более низкая доза использовалась три раза в сутки у некоторых пациентов. Критериями эффективности были уменьшение клинических симптомов и улучшение качества жизни, а также снижение необходимости в анальгетиках. Продолжительность терапии варьировалась от одной недели до более чем 10 недель, но чаще всего — от 3 до 4 недель. Наиболее часто положительный терапевтический эффект проявлялся в виде быстрого улучшения симптомов (65,9 %), существенного улучшения качества жизни (53,3 %) и явного снижения необходимости в анальгетиках (50,6 %). По мнению врачей, назначение пириимидиновых нуклеотидов сопровождалось быстрым восстановлением трудоспособности (26 %), полным исчезновением симптомов (25,3 %) и уменьшением последствий денервации (17,7 %) (рис. 2). Несмотря на отсутствие статистического анализа и контролируемых факторов, данная системная оценка предоставляет важные клинические данные относительно применения ЦМФ и уридурина при нейропатиях различной этиологии и в разные возрастные периоды. Другими словами, хотя в исследовании не представлено доказательство статистически значимых преимуществ применения нуклеотидов в лечении нейропатий, результаты показывают клинически значимую пользу, что задокументировано большинством пациентов и врачей различных специальностей (рис. 2).

В другом открытом проспективном исследовании оценивался эффект пириимидиновых нуклеотидов у госпитализированных пациентов с сенсомоторными полинейропатиями (тетрапарез, парапарез и снижение чувствительности). В большинстве случаев (80 %) состояние было идиопатическим. Применение ЦМФ в дозе 2,5 мг, УМФ/УДФ/УТФ в дозе 1,5 мг и витамина В12 в дозе 1 мг три раза в сутки приводило к клинически значимому увеличению силы мышц (оценивалась с помощью ортопедического динамометра) в течение 26-недельного курса лечения. Примерно у 50 % пациентов с отсутствием рефлексов до начала лечения выявлялась рефлекторная реакция

# 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.

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; Martinez T. et al. Proteomics 2012 Jan; 12(1): 145-56

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

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



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

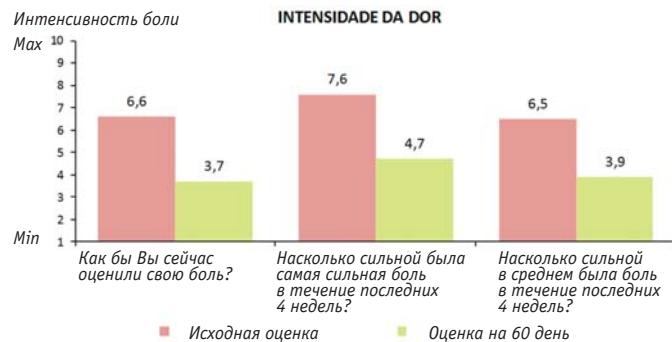
спустя 26 недель. Кроме того, нарушения поверхностной чувствительности к тактильным и болевым стимулам уменьшились к концу терапии. Хотя в данном исследовании результаты не оценивались статистически, лечение пиримидиновыми нуклеотидами приводило к известному клиническому улучшению [18].

Наконец, эффективность применения Келтикан® комплекс [содержащий УМФ (50 мг), витамин В<sub>12</sub> (3 мкг) и фолиевую кислоту (400 мкг)] у 212 пациентов с различными нейропатиями оценивалась в ходе открытого поискового проспективного многоцентрового исследования, проведенного в 76 центрах первичной медицинской помощи в Португалии. Врачи были свободны оставить пациента на его обычной терапии и дополнительно назначить ежедневный прием одной капсулы Келтикан® комплекс в течение 60 дней. Клиническая оценка проводилась при включении и через 60 дней после начала исследования. Основным критерием эффективности была оценка боли с помощью валидированного опросника для оценки боли (PDQ) до начала исследования и по его окончании. Данный опросник оценивает боль по трем показателям: интенсивность боли в настоящий момент, наиболее интенсивная боль в течение последних недель и средняя интенсивность боли в течение последних 4 недель. Данные показатели оценивались по шкале от 1 (боли нет) до 10 (максимальная боль). Проводилась оценка количества принимаемых лекарственных препаратов на момент начала и окончания исследования с целью выявления какого-либо снижения их применения.

Результаты показали, что в то время как средняя исходная интенсивность боли была равна  $6,6 \pm 2,0$ , на 60-й день она ощущалась на  $3,7 \pm 1,8$  ( $p < 0,001$ ). Исходная интенсивность самой сильной боли в течение последних недель составила  $7,6 \pm 1,8$ , а через 60 дней снизилась до  $4,7 \pm 1,9$  ( $p < 0,001$ ). Что касается интенсивности боли в течение последних 4 недель, исходная средняя интенсивность боли составила  $6,5 \pm 1,9$ , а через 60 дней снизилась до  $3,9 \pm 1,7$ . Общая средняя оценка по PDQ на исходном визите составила  $17,5 \pm 5,7$  пунктов. На 60-й день оценка показала, что общее среднее значение снизилось до  $8,8 \pm 5,2$  пунктов ( $p < 0,001$ ) (рис. 3). Что касается применения сопутствующих лекарственных препаратов, к моменту финального визита оно снизилось у большинства пациентов (75,6 %) по сравнению с исходным показателем.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УРИДИНА ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЯХ

Безопасность уридина (в комбинации с витаминами или без них) была продемонстрирована в ходе его широкого применения во всем мире у огромного количества пациентов. В рассмотренных исследованиях не сообщалось о смертях или серьезных нежелательных эффектах. Эти данные не вызывают удивления, поскольку эти компоненты являются органическими соединениями. Низкая частота возникновения и небольшая тяжесть зарегистрированных нежелательных лекарственных реакций свидетельствуют об отличном профиле безопасности Келтикан® комплекс.



**Рис. 3. Интенсивность боли: до и после применения**  
**ВЫВОДЫ**

Эффективность применения уридина при различных нейропатиях была широко продемонстрирована. Его эффекты можно усилить путем добавления витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Нуклеотиды и комплекс витаминов группы В (витамин В<sub>12</sub> и фолиевая кислота) играют ключевую роль в процессе регенерации поврежденного периферического нерва. В ряде клинических исследований показано значимое снижение связанных с болью симптомов, улучшение качества жизни и уменьшение потребности в применении сопутствующих препаратов. Профиль безопасности комбинации уридина с витамином В<sub>12</sub> и фолиевой кислотой и низкий риск лекарственного взаимодействия свидетельствуют в пользу применения этого комплекса у пациентов с периферическими нейропатиями, вне зависимости от их причин.

## Литература

1. Wurtman R.J., Regan M., Ulus I., Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans // Biochem Pharmacol. 2000 Oct 1; 60(7): 989–92.
2. Wattig B., Schalow G., Madaus M., Heydenreich F., Warzok R., Cervos-Navarro J. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides – electrophysiological and morphometrical investigations // Acta Histochem Suppl. 1992; 42: 333–9.
3. Martínez T., Carrascal M., Lamarca A., Segura M., Durany N., Masgrau R., Abian J., Gella A. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganisation // Proteomics. 2012 Jan; 12(1): 145–56.
4. Martínez T., Lamarca A., Casals N., Gella A. N-Cadherin expression is regulated by UTP in schwannoma cells // Purinergic Signal. 2013 Jun; 9(2): 259–70.
5. Lamarca A., Gella A., Martínez T., Segura M., Figueiro-Silva J., Grijota-Martínez C., Trullas R., Casals N. Uridine 5'-triphosphate promotes in vitro Schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation // PLoS One. 2014 Jun 6; 9(6): e98998.
6. Kretschmar C., Kaumeier S., Haase W. Medical treatment of alcoholic polyneuropathy. A randomised three-armed double-blind study comparing efficacy and tolerability of two vitamin B combinations and a nucleotide combination // Fortschr Med. 1996; 32: 439/53–443/57.
7. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S., Sarchielli P., Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study // Acta Neurol Scand. 1999; 86: 3–7.
8. Krämer G. Open study to determine the effectiveness and tolerance of Keltican, a mixture of nucleotides in intravenous administration for 5 days, to 15 patients suffering from diabetic polyneuropathy. 1991. Study N. 1.3.902.91.
9. Müller D. [Treatment of neuropathic pain syndrome. Results of an open study on the efficacy of a pyrimidine nucleotide preparation] [Article in German] // Fortschr Med. 2002; 120: 131–3.
10. Pankiv V.I. [Clinical experience of Nucleo CMP Forte use in diabetic polyneuropathy] [Article in Ukrainian] // Int Journal Endocrinol. 2008; 6: 23–25.
11. De Mora E., Monfort R. Estudio multicentrico de una asociacion de nucleotidos en el tratamiento del dolor neuromuscular // Phronesis 1991; 12(1): 46–50.
12. Klein K.G. [Assessment of nucleotides and vitamin B12 against a combination of B vitamins for the lumbar radicular irritation syndrome] [Article in German] Biometrischer Bericht. ANFOMED, Bericht 1990 (unpublished).
13. Lärm G., Rückert U., Hedding-Eckerich M. Neurotropic nutrients promote recovery after intervertebral disc operations // Extracta orthopaedica 2008; 2: 44–45.
14. Lauretti G.R., Omais M., Pereira A.C., de Mattos A.L. [Clinical evaluation of the cytidine-uridine-hydroxycobalamin complex as adjuvant in the management of the chronic neuropathic low back pain] [Article in Portuguese] // Coluna 2005; 3: 73–6.
15. Castellon B.W. [Blinded, randomized, placebo-controlled study of the effect of cytidine monophosphate-Nucleo CMP on facial paralysis a frigore] [Article in Spanish] Clinical Hospital Physiotherapy Service, La Paz. 2001, p.59.
16. Sturm E. [Facial neuralgias: practical therapeutic study with a nucleotide-vitamin B<sub>12</sub> combination] [Article in German] // Neurologie/Psychiatrie 1988.
17. Hedding-Eckerich. [Treatment of peripheral nerve damage with pyrimidine nucleotides: results of a retrospective analysis of data on more than 2000 outpatient cases] [Article in German] // Der Allgemeinärzt 2001; 16: 2–7.
18. Laurinec K. [Regeneration of peripheral nervous system in polyneuropathies] [Article in German] // Therapiewoche 1987; 37: 1–11.
19. Negrao 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: 191–6.