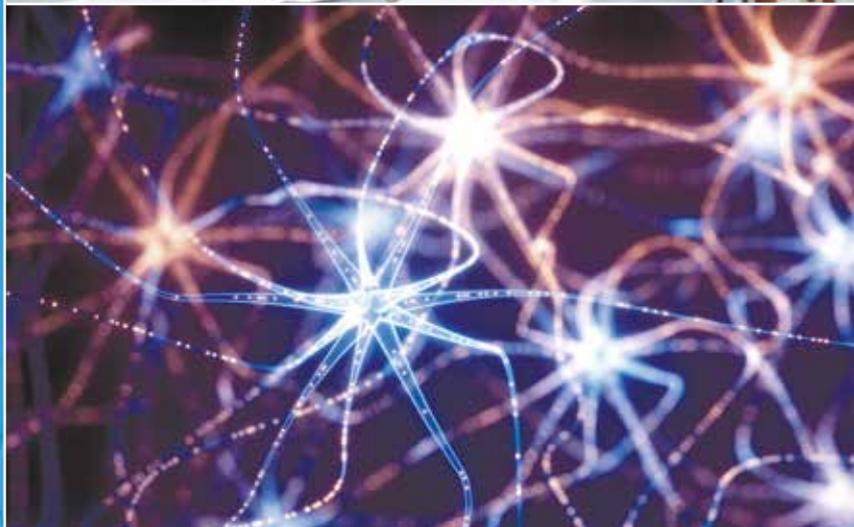
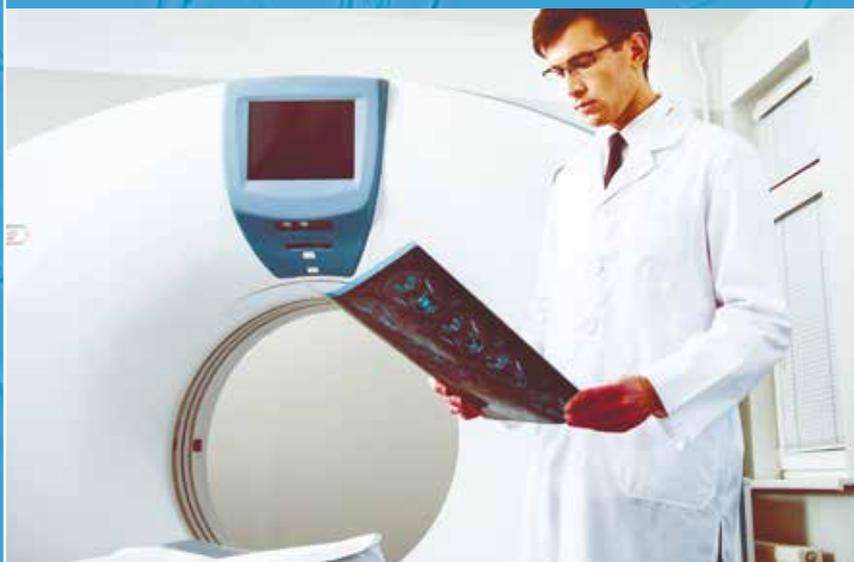


Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

Резолюция
Совета Экспертов

Репринт



№3 (130), 2020

Неврология
Психиатрия



Резолюция Совета Экспертов

4 февраля 2020 года в Алматы при поддержке Представительства «UNIPHARM, INC.» (ЮНИФАРМ, ИНК.) состоялся Совет Экспертов: «Нуклеотиды – Новое слово в терапии боли», посвященный актуальным вопросам терапии хронической боли: значению пуринергической сигнальной системы в современной концепции развития боли, роли применения нуклеотидов для коррекции болевого синдрома.

Приглашенные эксперты:

Кукушкин М.Л., д.м.н., профессор
Давыдов О.С., к.м.н

Модераторы экспертного совета:

Нургужаев Е.С., д.м.н., профессор
Жаркинбекова Н.А., к.м.н., доцент
Кайшибаева Г.С., к.м.н., доцент

В работе Совета приняли участие:

Туруспекова С.Т., Алматы
Избасарова А.Ш., Алматы
Каримова А.С., Алматы
Абилова Г.Т., Алматы
Байдаулетова А.И., Алматы
Нуржанова Р.Б., Алматы
Хамидулла А.А., Актобе
Ким Е.Д., Караганда
Рогачева Е.Г., Нур-Султан
Бексултанова Г.С., Нур-Султан
Жанасова А.К., Павлодар
Абасова Г.Б., Шымкент
Диханбаева Г.А., Шымкент
Каликова Г.Н., Актобе
Алимова Э.А., Алматы
Сайлау З., Алматы
Жангентхан А., Алматы
Большакова С.В., Алматы
Таубалдиева Ж.С., Нур-Султан
Мейрамова Г.К., Павлодар
Аменова Л.Х., Караганда
Джунушалиева Р.С., Киргизская Республика
Джумаева А.О., Киргизская Республика

В ходе экспертного совета были рассмотрены следующие аспекты:

- Пуринергические механизмы боли и обезболивания;
- Международный опыт применения нуклеотидов;
- Клинический опыт применения нуклеотидов в Республике Казахстан.

Качество жизни пациентов с хроническим болевым синдромом традиционно остаётся актуальным вопросом. Учитывая перманентный характер боли и истощаемость подходов для ее купирования, современный клиницист находится в постоянном поиске новых способов лечения, отвечающих принципам доказательности и безопасности.

В ходе рабочего совещания, поддержанного Представительством «UNIPHARM, INC.» (ЮНИФАРМ, ИНК.), ведущие казахстанские и международные специалисты в области эндокринологии и неврологии представили данные о методах диагностики и лечения невропатической боли. Обсуждалось такое перспективное направление, как применение пиримидиновых нуклеотидов, действующих на уровне периферических нервов и способствующих физиологической регенерации нервного волокна.

В классическом понимании возникновение боли и ее интенсивность при повреждении периферических нервов определяются степенью вовлеченности в патологический процесс тонких сенсорных (чувствительных) волокон.





Традиционно лечение невропатической периферической боли ведется по трём основным направлениям: патогенетическая (восстановление пораженных нервов, профилактика новых нарушений) и симптоматическая (уменьшение выраженности болевого синдрома) терапия, а также курация коморбидных нарушений.

Патогенетическая терапия подразумевает воздействие на механизмы возникновения боли. В настоящее время идет поиск новых средств, действующих на уровне периферических нервов и способствующих их физиологической регенерации. В этой связи в международном научном сообществе обсуждаются возможности применения нейротрофинов, ингибиторов фактора роста нервов, нуклеотидов.

На сегодняшний день нуклеотиды является новым словом в терапии боли.

Нуклеотиды представляют собой фосфорные эфиры нуклеозидов. Они играют фундаментальную роль в процессах метаболизма. Участвуют в процессе сохранения энергии или помогают в переносе определенных групп молекул, выступают в качестве внутриклеточных сигнальных молекул. Кроме того, являются важными компонентами нуклеиновых кислот, в частности ДНК и РНК.

К наиболее важным для построения нуклеотидов пиримидиновым основаниям относятся – урацил, цитозин, тимин, а пуриновыми – аденин и гуанин. Кроме нуклеинового основания в состав нуклеотидов входит еще два компонента: молекула сахара и фосфатная группа.

В 1972 г. Burnstock опубликовал обзор, в котором на роль нейромедиатора в неадрено-, нехолингергических нервах определил АТФ.

Он предложил называть нервы, выделяющие АТФ, пуринергическими, а рецепторы, на которые он действует, – пуринорецепторами.

Пуринергическая система участвует в регуляции функций:

- Сердечно-сосудистой системы;
- Нервной системы;
- Иммунной системы;

- Эндокринной системы.

Пуринергическая система представляет собой одну из наиболее сложных клеточных сигнальных систем, участвующую как в физиологических, так и в патологических процессах, осуществляя передачу сигнала. Этот процесс рассматривают как общий механизм межклеточной коммуникации.

Передача пуринергических сигналов имеет важное значение не только в кратковременных событиях, связанных с нейротрансмиссией, но и влияет на рост клеток, их пролиферацию и дифференцировку, что касается биохимической функции нуклеотидов, то пиримидиновые нуклеотиды уридин и цитидин являются компонентами информационной, транспортной



и рибосомной РНК. Через них регулируется биосинтез белка, в том числе ферментов. Они поддерживают адекватную поставку ферментов в нервные клетки и тем самым способствуют более быстрой репарации поврежденных нервов.

Классификация пуринорецепторов Номенклатурного Комитета Международного общества фармакологов.

Все пуриновые рецепторы подразделяются на две большие группы – P1 (или аденозиновые – А-рецепторы) и P2.

- Общим природным агонистом аденозиновых рецепторов является аденозин;
- Общим лигандом P2-рецепторов служит АТФ;
- В зависимости от селективности к аналогам аденозина аденозиновые рецепторы разделяют на четыре подтипа (A1a, A2a, A2b и A3);
- Все аденозиновые рецепторы являются метаботропными, сопряженными с G-белками;
- Стимуляция A1a-рецепторов вызывает седативный, антиноцицептивный и противосудорожный эффект. A1a-рецепторами также опосредуется расширение периферических сосудов, угнетение моторики желудочно-кишечного тракта и влияние на обмен веществ;

- Агонисты A2a-рецепторов являются потенциальными противовоспалительными средствами;
- Агонисты A2b-рецепторов рассматриваются в качестве средств для лечения ишемической болезни сердца;
- Агонисты A3-рецепторов – лечение аутоиммунных заболеваний, антиноцицептивное действие.

Гипотетическая схема роли пуриновых нуклеотидов и нуклеозидов в болевых путях:

- Подтипы P2X3 и P2X2/3 играют важную роль в ноцицептивной афферентации: эти рецепторы обнаружены в периферических окончаниях чувствительных нервов, а также в чувствительных нейронах задних корешков спинного мозга;
- Подтипы P2X3 и P2X2/3 рецепторов преимущественно локализируются на тонких миелинизированных Aδ- и немиелинизированных C-волоконках, включая кожу, суставы, мышцы и внутренние органы;
- Рецепторы P2X3 и P2X2/3 также присутствуют на сенсорных нейронах дорзальных рогов спинного мозга и в стволе мозга. Они способствуют высвобождению глутамата и субстанции P, участвующих в передаче ноцицептивных сигналов;
- P2X4 является одним из ключевых рецепторов в патогенезе невропатической боли.

Пиримидиновые нуклеотиды выступают в роли коферментов (активаторов ферментных процессов), эффективно стимулируют синтез фосфо- и гликолипидов (или сфинголипидов), а также гликопротеинов. Эти молекулы – незаменимые структурные компоненты клеточных мембран, особенно в клетках нервной ткани. Следует отметить те необходимые для осуществления нейрорегенерации биохимические процессы, в которых нуклеотиды принимают самое активное участие:

- синтез или утилизация липидов и протеинов (возрастающая потребность в регенерации элементов мембран и аксона);
- активация транскрипции и трансляции (синтез ДНК/РНК) для стимуляции деления клеток метаболизма и регенерации периферических нервов;
- активация внутри- и внеклеточных сигналов, которые руководят комплексным процессом миграции/адгезии шванновских клеток к аксонам.

Нуклеозид уридин (состоит из урацила, связанного с моносахаридом – рибозой) является важнейшим в метаболизме нервной ткани. Он играет центральную роль в синтезе всех необходимых пиримидиновых нуклеотидов в клетках нервной ткани. Проникая через мембрану внутрь нервной клетки, уридин быстро переходит в ди- и трифосфат-нуклеотиды, затем синтезируется цитидинтри-

фосфат, который при соединении с фосфатхолином образует фосфорсодержащие соединения холина или фосфолипиды головного мозга.

Эксперты обсудили новый на рынке Республики Казахстан препарат, содержащий уридинмонофосфат как главный компонент – препарат Нейроуридин®.

Нейроуридин® содержит в своём составе: Уридинмонофосфат 150 мг; холин – 82,5 мг, В₁ – 2,5 мг, В₆ – 4 мг, В₁₂ – 3 мкг, фолиевая кислота – 400 мкг.

Витамин В₁₂ – необходимый кофермент различных метаболических реакций. Он вовлечен в этапы синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеиновых оснований, нуклеиновых кислот и белков. Фолиевая кислота выступает в качестве кофермента во множестве реакций, в особенности в метаболизме белка и нуклеиновых кислот, в частности вовлечена в синтез пурина, ДНК, сборку и разборку различных аминокислот. Участвует в биосинтезе нейротрансмиттеров, фосфолипидов, гемоглобина. Таким образом, Нейроуридин® – это внешний источник элементов, необходимых для репарации нервной ткани.

Компоненты Нейроуридина® способствуют:

- улучшению восстановительных процессов в поврежденных нервных волокнах;
- улучшению нервной проводимости;
- снижению мышечного дискомфорта в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника;
- повышению двигательной активности;
- улучшению метаболических процессов в мозговой ткани и периферических нервах;
- укреплению нервной системы и улучшению общего состояния организма;
- снижению стрессовых реакций;
- улучшению когнитивной функции головного мозга (память, внимание).

Эксперты обсудили клиническое применение уридинмонофосфата при болевых синдромах. Отдельный акцент сделан на международном опыте применения уридина при лечении невропатической боли у больных с диабетической полинейропатией.

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) имеет глобальные масштабы и с учетом увеличения популяции пациентов представляет огромную угрозу состоянию здоровья человечества. По данным Международной федерации диабета, в настоящее время в мире насчитывается 425 млн больных, прогнозируется дальнейший рост заболеваемости.

В условиях роста заболеваемости ожидается увеличение распространенности ранних и поздних диабетических осложнений с поражением сердечно-сосудистой, нервной системы, органа зрения.

Нередко первым поводом для обращения пациента к врачам различных специальностей являются не классические проявления гипергликемии, а симптомы осложнений СД: полинейропатия, ретинопатия,



нефропатия, хроническая сердечная недостаточность, язвенные дефекты стоп и др.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) относится к наиболее частым осложнениям СД, распространенность которой составляет 16–66%.

ДПН проявляется, как правило, диффузным симметричным поражением нервных волокон. При углубленном клиническом исследовании она выявляется у 50% пациентов, а при использовании электронейромиографии (ЭНМГ), исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности – в 90% случаев. Ведение пациентов с ДПН – сложная медицинская и социально-экономическая проблема.

Так, приведены данные Negrao L., опубликовавшего в 2014 году результаты открытого многоцентрового (76 центров) проспективного неинтервенционного исследования. Исследуемая популяция: последовательно поступившие пациенты (n=212, средний возраст $59,0 \pm 14,4$) с периферическими невропатиями. Комбинированный препарат, содержащий УМФ, витамины группы В и фолиевую кислоту назначался в качестве дополнительного средства на 60 дней. Оценка проводилась с помощью вопросника painDETECT (PDQ) до начала лечения и через 60 дней.

Динамика общего балла по вопроснику painDetect на фоне терапии составила уменьшение порядка 50% с $17,5 \pm 5,7$ баллов до $8,8 \pm 5,2$ балла.

По результатам исследования авторы делают следующие выводы:

Комбинация УМФ + фолиевая кислота + витамины группы В:

- способствует купированию невропатической боли при периферических невропатиях,
- снижает потребность в дополнительных анальгетиках,
- обладает хорошей переносимостью.

Также представлен случай из клинической практики. Препарат Нейроуридин® изучался в условиях клинического наблюдения и продемонстрировал достоверное влияние на купирование симптомов хронической боли.

Таким образом, Нейроуридин® может применяться при поражении миелиновых оболочек периферических нервов в клинической практике. Прием Нейроуридина® способствует статистически значимому ослаблению интенсивности общей боли и подтипов болевых ощущений в составе комплексной терапии.

РЕЗОЛЮЦИЯ

По результатам обсуждения во время совещания экспертами принята следующая согласованная резолюция:

- Эксперты представили информацию о новых возможностях, которые открывает использование комбинации нуклеозида уридина, витаминов группы В и холина (Нейроуридин®) для пациентов с болевыми невропатиями различного генеза.
- На сегодняшний день имеется значительная научная база исследований, доказывающих клиническую эффективность нуклеотидов при лечении различных болевых синдромов.
- Пуринергическая система играет значительную роль в регуляции боли и обезболивании за счет угнетения ноцицептивной импульсации на уровне дорсальных рогов спинного мозга и торможения высвобождения ноцицептивных медиаторов.

- Применение пиримидиновых нуклеотидов признано одним из перспективных направлений при периферической невропатии.
- Уридинмонофосфат – важнейший в метаболизме нервной ткани нуклеотид, который играет центральную роль в синтезе в клетках нервной ткани всех остальных необходимых пиримидиновых нуклеотидов.
- Уридинмонофосфат выступает в качестве эндогенного сигнала к регенерации периферического нерва при его повреждении.
- Приведенный международный и республиканский опыт применения уридинмонофосфата, в том числе в составе комбинированных препаратов, подтверждает его эффективность и безопасность при хронической боли.
- Необходимо проведение собственных перспективных исследований и накопление опыта по использованию нуклеотидов в Казахстане.
- Целесообразно опубликование данной резолюции в республиканской научной периодике, в профильных электронных средствах информации для привлечения внимания специалистов, а также направление в региональные органы здравоохранения и профильным специалистам.
- Для эффективной имплементации среди практикующих клиницистов основных положений данной резолюции, целесообразно проведение серии региональных круглых столов на территории Республики Казахстан.

*Эксперты
Подписи*

Список литературы

1. Burnstock G. Purinergic Mechanisms and Pain. *Advances in Pharmacology*. – 2016; (75): 91–137.
2. Giniatullin R., Nistri A. Desensitization properties of P2X3 receptors shaping pain signaling. *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2013; 7: 245.
3. Dunn P.M., Zhong Y., Burnstock G. P2X receptors in peripheral neurons. *Progress in neurobiology*. – 2001; 65 (2): 107–134.
4. Nakatsuka T., Mena N., Ling J., Gu J.G. Depletion of substance P from rat primary sensory neurons by ATP, an implication of P2X receptor-mediated release of substance P. *Neuroscience*. – 2001; 107 (2): 293–300.
5. Jaanus Suurveali P2X4: A fast and sensitive purinergic receptor/biomedical journal. – 2017; 40: 245e.
6. 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. – Vol. 4. – №3. – P. 191–196.
7. IDF Diabetes Atlas [Электронный ресурс]. URL:<http://www.diabetesatlas.org/resources/2-17-atlas.html>.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. – 2017; 20 (1): 13–41.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. – 2016; 19 (2).
10. Stino F.V., Smith A.G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*. – 2017; 8 (5): 646–655.
11. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия, взгляд эксперта-эндокринолога и невролога. *Consilium Medicum*. – 2014; 16 (4): 12–7.
12. Brown J.J., Pribesh S.L., Baskette K.G., Colberg S.R. A Comparison of Screening Tools for the Early Detection of Peripheral Neuropathy in Adults with and without Type 2 Diabets. *J. Diabetes Res.* – 2017, Nov 8; 1467.

НЕЙРОУРИДИН

НЕДОСТАЮЩЕЕ ЗВЕНО
СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ



**Обеспечение
противовоспалительного и
обезболивающего эффекта за
счет:**

- ▶ Влияния на P2Y рецепторы пуринергической сигнальной терапии

**Восстановление и защита
нервного волокна за счет:**

- ▶ Высокой дозировки уридинмонофосфата 150 мг¹
- ▶ Нейротропных компонентов – холина и витаминов группы В.

¹ Согласно современным данным Nootropic expert* суточная доза уридинмонофосфата для обеспечения нейропротективного действия должна составлять 150-250 мг 2 раза в день.

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

RU.77.99.11.003.E.005816.12.18 от 25.12.2018 г.



Представительство «ЮНИФАРМ, ИНК.»: 050004 г. Алматы, ул. Наурызбай батыра, 17, оф.106
тел.: +7 (727) 244 50 04; факс: +7 (727) 244 50 06; www.unipharm.kz



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

