

Эффективность применения комбинации уридина монофосфата, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ (Келтикан® Комплекс) при хронической боли в поясничной области в результате радикулопатии

Ан. Б. Данилов¹, О. В. Курушина², С. В. Прокопенко³, Ю. В. Каракулова⁴, Т. А. Щербаносова⁵, В. А. Широков⁶, С. Е. Чуприна⁷, А. Н. Комаров⁸, Ю. М. Курганова⁹

¹ Кафедра неврологии, Федеральное Государственное Автономное учреждение высшего образования, Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Университет им. Сеченова), г. Москва, Россия

² Кафедра неврологии, Волгоградский Государственный Медицинский Университет, г. Волгоград, Россия

³ Кафедра неврологии, Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия

⁴ Кафедра неврологии, Пермский Государственный Медицинский Университет им. академика Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

⁵ Неврологическое отделение, Государственное учреждение здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия

⁶ Неврологическое отделение, неврологическая клиника, г. Екатеринбург, Россия

⁷ Неврологическое отделение, Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», г. Воронеж, Россия

⁸ Неврологическое отделение, Национальный центр социальной поддержки и реабилитационных технологий «Доверие» Российской Федерации, г. Москва, Россия

⁹ Неврологическое отделение, Центральная клиническая больница № 2 им. Н. А. Семашко, ООО «Российские железные дороги», г. Москва, Россия.

Abstract

Objective: Pyrimidine nucleotides have been demonstrated to enhance nerve regeneration and pain relief in peripheral neuropathies. The study aimed to evaluate the effectiveness and safety of the use of a combination of uridine monophosphate (UMP), folic acid, and vitamin B₁₂ in patients with chronic lumbar pain due to radiculopathy (CLPR) from a clinical daily practice perspective.

Methods: An open-label, prospective, comparative, non-randomized multicenter Russian study

included patients with CLPR. Group A received only standard treatment and Group B also received the food supplement Keltican® Complex (UMP, folic acid, and vitamin B₁₂) for 8 weeks. Efficacy, inter, intra-comparisons and adverse events were evaluated. The primary endpoint was the reduction of pain intensity measured by the Visual Analog Scale (VAS). Secondary endpoints were complementary pain measures by using the Roland-Morris questionnaire and Sciatica Bothersomeness Index (SBI).

Results: A significantly greater decrease in pain intensity (VAS mean), in Roland-Morris questionnaire, and SBI values was observed in the active group compared to control ($p < 0.001$). In clinical examination, a greater reduction in symptoms severity and a significant improvement in morbidity of spinous process and tendon reflexes was observed in Group B. Also, greater improvement in EQ-5D VAS was noticed. The food supplement was well tolerated, and no significant differences in the severity of side effects between groups were observed.

Conclusion: The addition of a combination of uridine nucleotide, folic acid, and vitamin B12 to standard therapy could improve the management of CLPR and reduce neurological symptoms while having a good safety profile.

Резюме

Цель: пиримидиновые нуклеотиды показали свою способность к усилению регенерации нервов и облегчению боли при периферических нейропатиях. Исследование проведено для оценки эффективности и безопасности применения комбинации уридина монофосфата (УМФ), фолиевой кислоты и витамина В₁₂ для пациентов с хронической болью в поясничной области в результате радикулопатии (ХБПР) с точки зрения повседневной клинической практики.

Методы: Открытое, проспективное, сравнительное, нерандомизированное многоцентровое исследование в России с участием пациентов с ХБПР. Группа А получала только стандартное лечение, а группа В также получала пищевую добавку Келтикан® Комплекс (УМФ, фолиевая кислота и витамин В₁₂) в течение 8 недель. Оценивали эффективность, результаты сравнения между группами и в пределах группы и нежелательные явления. Основной конечной точкой было снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Дополнительными конечными точками были дополнительные параметры боли, определяемые с помощью анкеты Роланда-Морриса и индекса ишиаса (SBI).

Результаты: в группе активного лечения по сравнению с контрольной обнаружено значительно более выраженное снижение интенсивности боли (средняя оценка по ВАШ), оценок по анкете Роланда-Морриса и значений SBI ($p < 0,001$). При клиническом осмотре в группе В наблюдалось более выраженное снижение тяжести симптомов, значительное снижение патологии остистых отростков и улучшение сухожильных рефлексов. Кроме того, отмечено более выраженное улучшение по ВАШ EQ-5D. Пищевая добавка хорошо переносилась, и между группами не наблюдалось значимых различий в тяжести побочных явлений.

Заключение: добавление сочетания уридинового нуклеотида, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ к стандартной терапии может улучшить лечение ХБПР и снизить неврологические симптомы при хороших показателях безопасности.

ВВЕДЕНИЕ

Радикулопатия — клиническое состояние, характеризующееся набором симптомов в результате механических и/или воспалительных повреждений нервных корешков [1]. Это распространенная нейропатия, которая может сопровождаться или не сопровождаться болью [2]. Другие симптомы — онемение и слабость, однако, они варьируют в зависимости от тяжести и пораженных нервных корешков [1, 2]. Болезненные радикулопатии в пояснично-крестцовом отделе — один из самых распространенных типов боли в поясничной области (БПО) [3]. Повреждения межпозвонковых дисков и дегенеративные процессы, поражающие корешки поясничных нервов — самые распространенные причины пояснично-крестцовой радикулопатии [1]. Повреждения межпозвонковых дисков и дегенеративные процессы в позвоночнике — самые распространенные причины пояснично-крестцовой радикулопатии. Однако болезненная радикулопатия также может развиваться в результате травмы, опухоли, опухолевого менингита, инфекций, кровоизлияния или ишемии, сахарного диабета, ревматоидного артрита или ятрогенного повреждения, например, в результате инъекций или хирургического вмешательства [4].

По оценкам, распространенность пояснично-крестцовой радикулопатии среди пациентов составляет от 3 до 5 % [5]. Частота корешковых симптомов у пациентов с БПО варьирует от 12 до 40 %. Альтернативный распространенный термин для поясничной радикулопатии — ишиас, который описывает характерный тип боли в задней части бедер и иногда в голени и стопе, иррадиирующей вдоль седалищного нерва [3, 6]. Частота ишиаса достигает пика на четвертом десятилетии жизни, частота возникновения в течение жизни составляет от 10 % до 40 %, а частота в год оценивается как 1–5 % [7]. БПО считается хронической, если присутствует более трех месяцев [2]. Недавние исследования показали высокую частоту хронической формы от 40 до 44 % [8].

Дифференциальный диагноз нейропатической боли при хронической БПО, которую все чаще считают смешанными болевыми симптомами, включающими как ноцицептивные, так и нейропатические компоненты, сложен [3]. Недавняя работа дает основания полагать, что хроническая БПО со значительным нейропатическим компонентом диагностируется недостаточно эффективно [9, 10]. Пациенты

с болезненной радикулопатией часто описывают вызываемые неприятные ощущения режущей или электрической боли [11]. Нейропатический компонент хронической БПО сложно лечить [3].

Препараты, применяющиеся для лечения хронической БПО, включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол для ноцицептивного компонента, а также антидепрессанты и противосудорожные средства, помимо прочего, для нейропатического компонента [3]. Однако они не лишены ограничений. Менее половины пациентов с хронической БПО получает клинически значимое облегчение боли при помощи препаратов для приема внутрь [3, 12]. Кроме того, у всех из них разный характер побочных явлений и взаимодействий, и лечение требует внимательного наблюдения терапевта [12].

Различные дополнительные средства, включая пищевые добавки, применяются примерно в 50 % случаев периферических нейропатий [13]. Пиримидиновые нуклеотиды, такие как производные уридина и цитидина, отдельно или в сочетании с витаминами — это субстраты с восстановительным и защитным действием на нервные волокна, которые можно рассмотреть в качестве дополнения к стандартной терапии, учитывая их безопасность [14]. Экспериментальные исследования показали, что потребность в пиримидиновых нуклеотидах значительно повышается при повреждении нервов, и что применение уридина и цитидина монофосфата значительно ускоряет регенерацию нервной ткани [15, 16]. Кроме того, уридиновые нуклеотиды, по-видимому, играют важную роль в регуляции передачи болевых импульсов в спинном мозге [17, 18].

Клинические исследования уридиновых и цитидиновых нуклеотидов подтвердили их благоприятное действие у пациентов с различными нейропатиями, показав не только уменьшение боли и других симптомов, но и улучшение функции без проблем безопасности [19–37]. Однако данные об их эффекте при ХБПР по-прежнему скудны.

Целью нашего исследования была оценка эффективности и безопасности применения пищевых добавок, содержащих сочетание уридина монофосфата (УМФ), фолиевой кислоты и витамина В₁₂, для лечения пациентов с ХБПР с точки зрения повседневной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

План исследования

Это было открытое, проспективное, многоцентровое, сравнительное, нерандомизированное исследование, проведенное в России с участием пациентов с ХБПР (регистрационный номер: FER-URI-2017-01).

При скрининге, когда пациентов включали в исследование, их последовательно зачисляли в две группы (50/50): группу А, которая получала только стандартное лечение в течение 8 недель; и группу В, которая получала пищевую добавку с товарным знаком Келтикан® Комплекс (Ferrer International S.A.) по одной капсуле в день в дополнение к стандартному лечению в течение 8 недель. Каждая капсула содержала 80 мг УМФ, 3 мкг витамина В₁₂, 400 мкг фолиевой кислоты и вспомогательные вещества (154 мг; микрокристаллическая целлюлоза [МКЦ, материал сердцевин], гидроксипропилметилцеллюлоза [оболочка капсул], стеарат магния, гидрат диоксида кремния и красный оксид железа). Стандартная терапия могла включать НПВП, парацетамол, мышечные релаксанты и нелекарственную терапию, такую как лечебная физкультура или физиотерапия, в соответствии с клиническими критериями. В исследование включали пациентов, страдавших от ХБПР (подтвержденной магнитно-резонансной томографией [МРТ]) не менее 3 месяцев с интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) не менее 6 баллов; длительность последнего эпизода боли должна быть не менее одной недели; и пациенты должны были подписать информированное согласие перед включением в исследование. Критерии исключения были следующими: специфическая боль в спине в результате онкологического заболевания, инфекции или травмы; беременность; язва желудка и/или 12-перстной кишки; серьезное заболевание печени или почек; другие серьезные заболевания; прием противосудорожных препаратов и антидепрессантов; лечение интервенционными методами; известная аллергия на любой компонент Келтикан® Комплекс; неспособность или нежелание дать письменное информированное согласие или следовать протоколу. Пациентам назначали пять визитов, в начале лечения и раз в 2 недели до завершения лечения (через 2, 4, 6 и 8 недель после начала лечения). Пациента считали выбывшим / преждевременно прекратившим участие в исследовании, если его участие прерывалось до проведения необходимых визитов / оценок. Причинами выбывания / преждевременного прекращения участия могли быть нежелательные реакции, непереносимость добавки Келтикан® Комплекс, решение исследователя или желание участника.

Конечные точки исследования

Основной конечной точкой было снижение интенсивности боли по ВАШ с первого наблюдения (до начала приема добавки Келтикан® Комплекс) до последнего наблюдения (через 8 недель). Прочие дополнительные меры боли включали оценку боли и связанных функциональных нарушений с помо-

щью анкеты Роланда-Морриса и оценку радикулопатии с помощью индекса ишиаса (SBI). Также проводились клиническое неврологическое обследование (CNE) и оценка общего клинического впечатления (CGI) для оценки эффективности лечения пациентом и терапевтом по 5-балльной системе. И наконец, оценивали влияние на качество жизни по анкете EQ5D-5L. За всеми пациентами наблюдали на предмет любых нежелательных явлений (НЯ).

Исследование было предварительно одобрено местным независимым комитетом по этике в частном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Институт междисциплинарной медицины» и проводилось в соответствии с Международной конференцией по гармонизации и Хельсинкской декларацией, а также законодательством России. Учитывая поисковую природу исследования, размер выборки не вычисляли.

Статистический анализ

Для оценки эффективности лечебных мероприятий выполняли два типа сравнений: во-первых, внутригрупповое сравнение для определения динамики изменений критериев эффективности в пределах групп (сравнение показателей между визитами) и, во-вторых, межгрупповое сравнение (А — стандартная терапия, В — стандартная терапия и Келтикан® Комплекс), чтобы установить влияние типа лечения на динамику критериев эффективности. В связи с этим, для анализа внутри- и межгрупповых различий использовали непараметрические статистические ме-

тоды (критерий Манна-Уитни, критерий Уилкоксона, критерий Крускала-Уоллиса). Если пациентов делили на 2 или более групп в соответствии с критерием эффективности, для анализа использовали таблицы сопряжения и критерии Фишера и Пирсона. Динамику изменений в критериях функционирования описывали с помощью среднего и/или медианы различия показателя между визитами (Δ , «дельта») и выражали как абсолютные единицы и процент от исходного значения. Уровнем значимости для всех статистических критериев считали 0,05 (5 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики

В целом в исследовании приняли участие 99 пациентов: 33 мужчины и 66 женщин, средний возраст 51,6 лет (от 29 до 79). Статистических различий между группами не наблюдалось.

Визуальная аналоговая шкала.

Результаты показывают, как снизилась интенсивность боли в обеих группах во время исследования: средняя оценка по ВАШ снизилась с 73,9 до 25,6 в группе А и с 72,8 до 10,3 в группе В. Снижение в группе В было значительно больше с 4 визита (6 недель) до конца исследования (критерий Манна-Уитни: $p < 0,001$) (рис. 1). Среднее снижение оценки по ВАШ через 8 недель составило 62,5 (85,8 %) в группе В и 48,4 (65,4 %) в группе А. В обеих группах пациентов отмечено статистически значимое снижение оценки по ВАШ между визитами ($p < 0,001$).

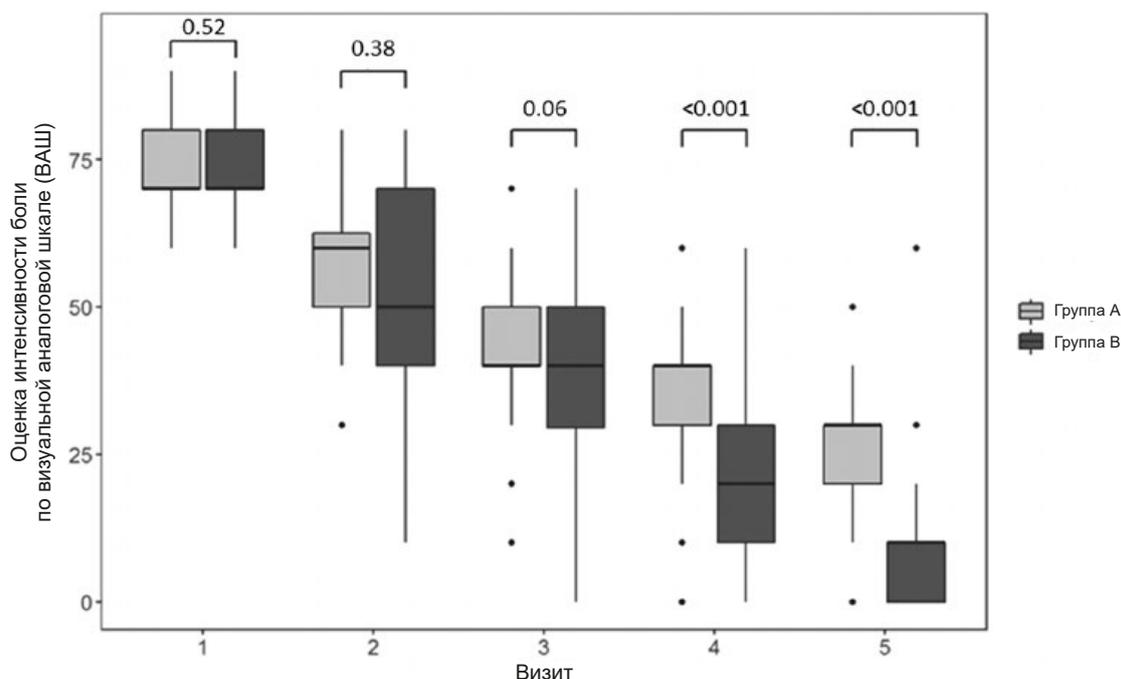


Рис. 1. Схема изменений интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по визитам (дано значение p для критерия межгрупповых различий).

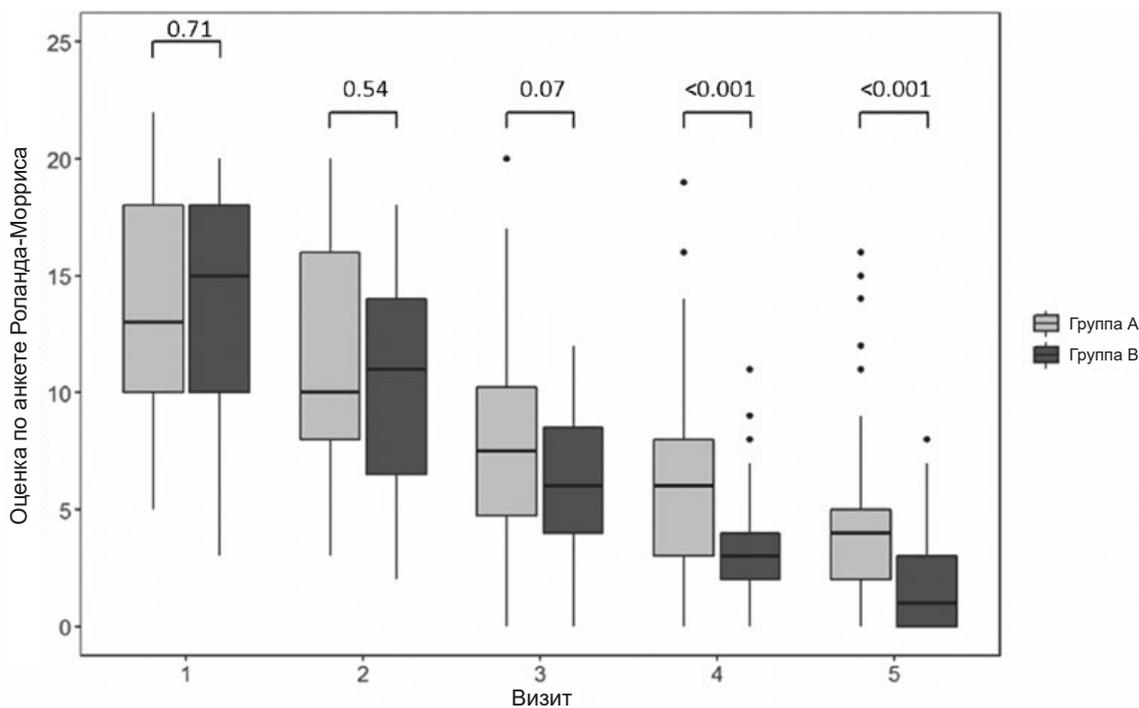


Рис. 2. Схема изменений значения по анкете Роланда-Морриса по визитам (дано значение p критерия межгрупповых различий).

Анкета Роланда-Морриса

В обеих группах обнаружено значительное снижение значений в ходе исследования, при этом в группе В оно было гораздо более выраженным, чем в группе А (с 14,0 до 1,9 и с 13,7 до 4,2, соответственно; $p < 0,001$) (рис. 2).

Индекс ишиаса

В исследовании наблюдалось статистически значимое снижение в обеих группах ($p < 0,001$), которое к 5-му визиту было значительно выше в группе В, чем в группе А (с 12,0 до 2,5 в группе В и с 13,7 до 4,9 в группе А, $p < 0,001$) (рис. 3). Все показатели

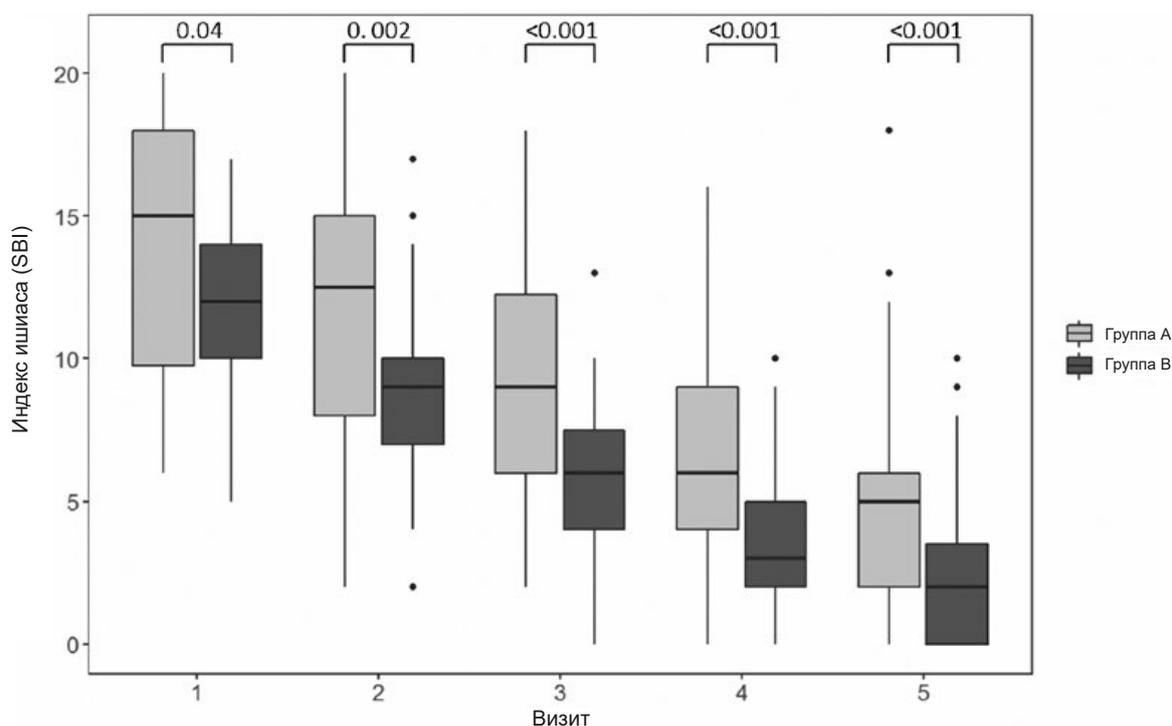


Рис. 2. Диаграмма изменений индекса ишиаса (SBI) по визитам (дано значение p критерия межгрупповых различий Манна-Уитни).

индекса активности БПО (SBI) статистически значимо ($p < 0,001$) снизились к 5-му визиту в обеих группах. Наиболее значимые различия в индивидуальных компонентах параметров между группами наблюдались на 2 и 3 визитах (через 2 и 4 недели после начала лечения, соответственно).

Анкета для оценки общего клинического впечатления пациентом и врачом (CGI)

В ходе исследования наблюдалось значительное снижение по шкале тяжести CGI (с визита 1 до визита 5) в обеих группах, значительно более выраженное в группе В по сравнению с группой А (с 3,9 до 1,5 и с 4,2 до 2,5, соответственно; $p < 0,001$). Статистически значимые различия между группами наблюдались с визита 3 до визита 5. Сходные результаты получены при оценке улучшения по шкале CGI терапевтом: значительно более выраженное снижение в группе В, по сравнению с группой А (с 4,2 до 1,3 и с 4,3 до 2,0, соответственно; $p < 0,001$) и статистически значимые различия между группами с 3 по 5 визиты. Что касается индекса эффективности CGI, значительное улучшение и ремиссия почти всех симптомов во время визита 5 наблюдались у 45 % пациентов в группе А и 88 % в группе В. Различия в индексе эффективности между группами были статистически значимыми при всех визитах.

Клиническое неврологическое обследование

К концу исследования в группе В, в сравнении с группой А наблюдалось значительное снижение патологических отклонений остистых отростков и улучшение сухожильных рефлексов ($p < 0,001$ для обоих параметров). Оставшиеся параметры улучшились в ходе исследования, но без статистически значимых различий между двумя группами.

Анкета EQ-5D-5L

В ходе исследования в обеих группах обнаружено статистически значимое улучшение всех показателей качества ($p < 0,001$) без значимых различий между ними. Однако при использовании показателя EQ-5D ВАШ к концу исследования в группе В улучшение было более значимым, чем в группе А (с 35,8 до 87,4 и с 36,5 до 81,8, соответственно; $p = 0,002$) (рис. 4). Сочетание УМФ, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ очень хорошо переносилось. Между группами не обнаружено значимых различий в тяжести побочных явлений. О серьезных НЯ не сообщается, и ни один пациент не выбыл из исследования из-за лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты показали, что сочетание нуклеотидов и витаминов В может быть полезно при ХБПР

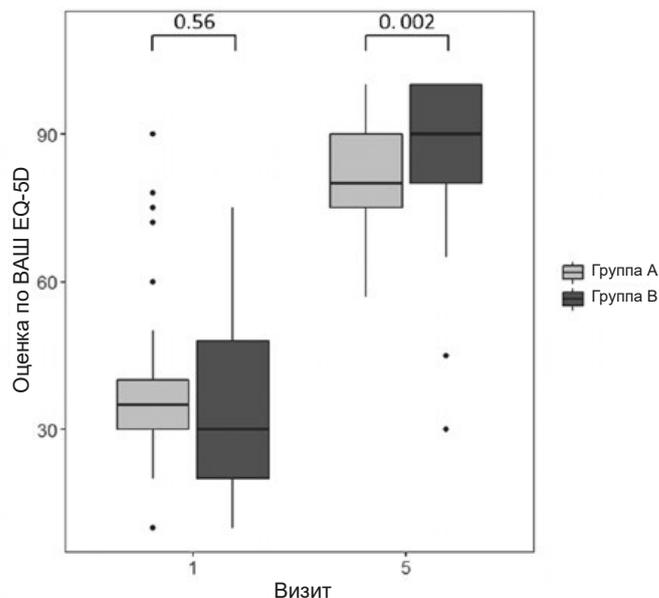


Рис. 4. Схема изменений качества жизни по визуальной аналоговой шкале EuroQol (EQ-5D) по визитам (дано значение p критерия межгрупповых различий Манна-Уитни).

благоприятный результат у большинства пациентов, в качестве первой линии обычно рассматривают консервативное лечение симптомов.

Хотя обезболивающие и противовоспалительные препараты часто дают благоприятный эффект, в большинстве руководств явным образом рекомендуется их назначение в определенное время и указывается, что вначале предпочтительно немедикаментозное лечение [40]. Фактически, нефармакологические способы, такие как физиотерапия (физические упражнения, массаж, физиотерапия (когнитивно-поведенческая терапия) и дополнительная терапия (осознанное снижение стресса, йога и др.), считаются методами первой линии для пациентов с хронической БПО в связи с меньшим вредом этих методов по сравнению с медикаментозными [40]. Однако недавно была описана глобальная проблема неправильного лечения БПО, а также необходимость избегать чрезмерного лечения [41]. В этом смысле, в соответствии с нашими результатами, применение нуклеотидов в сочетании с витаминами В позволяет улучшить лечение ХБПР и преодолеть эти нежелательные ограничения, учитывая хорошие показатели их безопасности. Кроме того, добавление препаратов пиримидиновых нуклеотидов к стандартной терапии соответствует согласованному мнению девяти специалистов в этой области: при применении фармакологической терапии следует сочетать различные механизмы, чтобы повысить эффективность и снизить токсичность [41].

Благоприятные эффекты основаны главным образом на активности пиримидиновых нуклеотидов в поврежденном нерве. Таким образом, уридин

играет основную роль в нервной ткани, стимулируя синтез фосфолипидов, сфинголипидов и гликопротеинов, необходимых структурных элементов мембран нейронов [14]. Уридиновые нуклеотиды также участвуют во внеклеточной сигнализации в нервной системе и активируют специфические пуриnergические рецепторы подтипов 13, такие как рецепторы, активируемые уридина трифосфатом (УТФ) P2Y₂ и P2Y₄, участвующие в дифференциации, росте нейритов, выживании и гибели клеток [42]. Такое взаимодействие с пуриnergическими рецепторами Шванновских клеток активирует молекулярные механизмы, индуцирующие изменения в цитоскелете глиальных клеток и стимулирующие зависимое от дозы и времени повышение экспрессии N-кадгерина [43, 44]. N-кадгерин участвует во взаимодействии глия-глия и аксон-глия, в контроле роста аксонов, направлении и формировании синапсов и пластичности, а также ускоряет миелинизацию [44]. Кроме того, УТФ и УДФ (уридина дифосфат) может модулировать передачу болевых сигналов, облегчать механическую аллодинию в моделях нейропатической боли [17, 18]. Что касается пиримидиновых нуклеотидов, эти эффекты уридина усиливаются добавлением низких доз витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, оба из которых положительно влияют на регенерацию периферических нервов [14, 45, 46].

Наши результаты согласуются с другими исследованиями нуклеотидов в сочетании с витаминами или без для лечения нескольких типов периферических нейропатий, сопровождающихся нейропатической болью, таких как болезненная диабетическая нейропатия [30, 34, 37], алкогольная нейропатия [23, 33], компрессионные и костно-суставные нарушения [19–21, 24–29, 31], а также другие состояния [22, 32, 35] без значительных проблем безопасности. Также проводились исследования при хронической БПО. Таким образом, Lauretti и соавт. [47] оценили эффективность сочетания цитидина-уридина-гидроксикобаламина для лечения хронической нейропатической боли в пояснице. Комплекс применялся внутрь раз в сутки в течение 28 дней в сочетании со спинальной блокадой лидокаином, клонидином и дексаметазоном трижды за этот период. Комплекс цитидина-уридина-витамина B₁₂ снижал не только интенсивность боли по сравнению с контрольной группой, но также и необходимость в резервных обезболивающих средствах при стандартной терапии [47]. Еще одно проспективное открытое исследование с участием пациентов с дегенерацией позвонков и дистрофической нейропатией, в том числе люмбаго и ишиасом, показало, что сочетание уридиновых и цитидиновых нуклеотидов эффективно снижает нейропатическую боль [20]. Сходные результаты по-

лучены в рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором сравнивалась эффективность приема нуклеотидов внутрь в течение 30 дней (УТФ и цитидина монофосфат [ЦМФ]) и витамин B₁₂ в сравнении с только гидроксикобаламином для лечения невралгии, обусловленной дегенеративными ортопедическими заболеваниями с компрессией нервов [48]. Результаты показали, что, несмотря на снижение оценок боли в обеих группах, в группе комбинированной терапии снижение было более выраженным. В последующем эти данные были подтверждены другим рандомизированным, двойным слепым, контролируемым исследованием, выполненным этой же группой [11].

В открытом исследовании, проведенном в России, оценивалась эффективность и безопасность применения пиримидиновых нуклеотидов в сочетании с набором процедур у пациентов с обострением хронической неспецифической БПО [49]. После 20 дней лечения и 90 дней наблюдения в группе лечения отмечено значимое снижение интенсивности боли по сравнению с контрольной группой, о НЯ не сообщается. Еще в одном открытом проспективном сравнительном исследовании оценивали эффективность и безопасность пиримидиновых нуклеотидов у пациентов, страдающих от болей и функциональных ограничений после хирургического лечения грыжи диска в поясничном отделе [24]. Результаты показали очевидное снижение боли и повышение качества жизни в группе активного препарата уже через 3 недели, а также лучшую оценку общего клинического впечатления. Следует отметить, что у этих пациентов также отмечено значимое снижение чувствительных нарушений и пареза, что может отражать положительное действие этого сочетания на поврежденный нерв [24]. В этом смысле несколько исследований показали, что применение уридиновых нуклеотидов улучшает некоторые нейрофизиологические параметры при разных нейропатиях [30, 34, 37, 50, 51]. В нашем исследовании параметры электромиографии (ЭМГ) не оценивались, хотя в группе активного препарата наблюдалось улучшение некоторых неврологических симптомов, таких как сухожильные рефлексы, что может быть признаком нейрорегенеративного эффекта. В любом случае, эти результаты необходимо воспроизвести в других клинических исследованиях, включающих нейрофизиологические параметры.

Еще один важный результат этого исследования — эффективность снижения физической нетрудоспособности, обусловленной болью в поясничной области, и тяжести симптомов ишиаса значительно повышалась при комбинированном лечении. Таким же образом, оценка общего состояния здоровья

пациентов при добавлении нуклеотидов была значительно лучше, хотя все параметры качества жизни улучшились в обеих группах этого исследования. Что касается неврологического статуса, терапевты наблюдали значимое снижение патологических отклонений остистых отростков и сухожильных рефлексов в группе комбинированного лечения. Кроме того, у 45 % пациентов в группе стандартной терапии и 88 % в группе комбинированной терапии к концу исследования наблюдалось значимое снижение и ремиссия почти всех симптомов.

И наконец, важно подчеркнуть хорошую переносимость сочетания УМФ, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ без значимых проблем безопасности, что ожидаемо от пищевых добавок. Кроме того, некоторые исследования показали, что применение пиримидиновых нуклеотидов при болезненных периферических нейропатиях снижает потребность в назначении сопутствующих обезболивающих средств [31, 36]. Все эти результаты могут быть важны, учитывая, что для пациентов с хроническими БПО характерно снижение качества жизни, большая частота сопутствующих заболеваний и экономическое бремя, по сравнению с не страдающими от хронических БПО, что приписывается, главным образом, более частому назначению обезболивающих средств и повышенным использованием ресурсов здравоохранения [52].

Тем не менее, наше исследование не лишено ограничений. Не было сравнения с плацебо, двойного слепого плана или рандомизации, и выборка была маленькой. Таким образом, нельзя исключить эффекта плацебо. Кроме того, пациенты получали стандартное лечение по решению их терапевта. Однако следует учитывать тот факт, что пациенты с хронической болью получали лечение не менее 12 недель без удовлетворительного улучшения. Кроме того, наблюдаемое улучшение некоторых объективных параметров неврологических симптомов подчеркивает потенциальный нейрорегенеративный эффект. Эти многообещающие результаты следует подтвердить с помощью правильно спланированного, двойного слепого, рандомизированного контролируемого исследования с достаточной статистической мощностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление комбинации УМФ, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ к стандартному лечению пациентов с ХБПР может улучшить лечение заболевания (за счет более быстрого и эффективного снижения боли, улучшения функциональных показателей и качества жизни и снижения неврологических симптомов) при хороших показателях безопасности.

Благодарности: мы хотели бы поблагодарить Наталию Удовенко, Хосе Луиса Лоренцо и Анну Молине за клиническую, научную и редакторскую поддержку этой публикации.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в планирование исследования, написание черновой рукописи и критический пересмотр. Все авторы прочли и одобрили окончательную рукопись.

Конфликт интересов: авторы получали исследовательские гранты от компании Ferrer International S.A. В остальном авторы заявляют, что не имеют известных конкурирующих финансовых интересов или личных взаимоотношений, которые могли бы повлиять на работу, описанную в этой статье.

Финансирование исследования: это исследование финансировалось Ferrer International S.A.

Литература

- Alexander CE, Varacallo M. Lumbosacral Radiculopathy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2022.
- Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. JAMA. 2015; 314(20):2172-2181.
- Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede R-D. Neuropathic low back pain in clinical practice. Eur J Pain Lond Engl. 2016;20(6):861-873.
- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz, Q., Baron R, Bennett, MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. Pain. 2019;160(1):53-59.
- Alexander CE, Varacallo M. Lumbosacral Radiculopathy. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [Online]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430837/> [Accessed November 15, 2020]
- Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, Kongsted A, Asboe J, Andersen M, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. Eur Spine J. 2018;27(1):60-75.
- Davis D, Maini K, Vasudevan A. Sciatica. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2020. [Online]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507908/> [Accessed November 13, 2020]
- Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, Nelemans P. Clinical course of non-specific low back pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. Eur J Pain. 2013;17(1):5-15.
- Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D. et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. Pain. 2016;157(8):1599-1606.
- Spahr N, Hodkinson D, Jolly K, Williams S, Howard M, Thacker M. Distinguishing between nociceptive and neuropathic components in chronic low back pain using behavioural evaluation and sensory examination. Musculoskelet Sci Pract. 2017;27:40-48.
- Mahn F, Hüllemann P, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle R, et al. Sensory Symptom Profiles and Co-Morbidities in Painful Radiculopathy. PLOS ONE. 2011;6(5):e18018.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, Mc Nicol E, Baron R, Dworkin RH et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-173.
- Brunelli B, Gorson KC. The use of complementary and alternative medicines by patients with peripheral neuropathy. J Neurol Sci. 2004;218(1-2):59-66.
- Manhães M, Cesar M, Justo R, Geller M, Suchmacher M, Cisne R. The Role of Nucleotides in Glial Cells during Peripheral Nerve Trauma and Compressive Disorders. In: Peripheral Nerve Regeneration - From Surgery to New Therapeutic Approaches Including Biomaterials and Cell-Based Therapies Development. Ana Colette Maurício (Ed.), InTechOpen. DOI: 10.5772/68068. Published: May 31, 2017. Accessed: September 24, 2020. Available at: <https://mts.intechopen.com/books/peripheral-nerve-regeneration-from-surgery-to-new-therapeutic-approaches-including-biomaterials-and-cell-based-therapies-development/the-role-of-nucleotides-in-glia-cells-during-peripheral-nerve-trauma-and-compressive-disorders>.
- Wattig B, Schalow G, Heydenreich F, Warzok R, Cervós-Navarro J. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. Electrophysiologic and morphometric investigations. Arzneimittelforschung. 1992;42(9):1075-1078.
- Wattig B, Schalow G, Madauss M, Heydenreich F, Warzok R, Cervós-Navarro J. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides—electroneurophysiological and morphometrical investigations. Acta Histochem Suppl. 1994;42:333-339.
- Andó R, Méhécs B, Gyires K, Illes P, Sperlág B. A comparative analysis of the activity of ligands acting at P2X and P2Y receptor subtypes in models of neuropathic, acute and inflammatory pain. Br J Pharmacol. 2010;159(5):1106-1117.
- Okada M, Nakagawa T, Minami M, Satoh M. Analgesic Effects of Intrathecal Administration of P2Y Nucleotide Receptor Agonists UTP and UDP in Normal and Neuropathic Pain Model Rats. J Pharmacol Exp Ther. 2002;303(1):66-73.
- De Mora E, Monfort R. Estudio multicéntrico de una asociación de nucleótidos en el tratamiento del dolor neuromuscular. Phronesis. 1991;12(1).

20. Dżak LA, Mizyakina EV, Khaitov PA. Опыт применения препарата Нуклео Ц.М.Ф. форте у пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника. [Administration experience of Nucleo CMP Forte for the patients with vertebral degenerative-dystrophic pathologies]. [Article in Ukrainian] Ukr Med. 2007;112:11-14.
21. Goldberg H, Mibielli MA, Nunes CP, Goldberg SW, Buchman L, Mezitis SG et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J Pain Res.* 2017;10:397-404.
22. Hedding-Eckerich M. Behandlung von peripheren Nervenschäden mit Pyrimidinnucleotiden: Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von Daten zu mehr als 2000 ambulanten Fällen. [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 Allgemeinarzt.* 2001;16:2-7.
23. Kretschmar C, Kaumeier S, Haase W. Die medikamentöse Therapie der alkoholischen Polyneuropathie. Randomisierte Doppelblindstudie zum Vergleich zweier Vitamin-B-Präparate und eines Nucleotid-Präparates [Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. Randomized double-blind study comparing 2 vitamin B preparations and a nucleotide preparation]. [Article in German] *Fortschr Med.* 1996;114(32):439-443.
24. Lärm G, Rückert U, Hedding-Eckerich M. Neurotrophe Nährstoffe fördern Genesung nach Bandscheiben-OP. [Neurotropic nutrients promote recovery after intervertebral disc operations] [Article in German] *Extr Orthop.* 2008;1:44-45.
25. Liebau C, Koch H, Merck HR. Beschleunigte Schmerzreduktion durch Uridin-5 Monophosphat bei akuter Lumbago. [Accelerated Pain Reduction after Treatment with Uridine-5'-Monophosphate in Acute Lumbago] [Article in German]. *Orthop Prax.* 2003;39:320-324.
26. Mibielli MA, Nunes CP, Goldberg H, Buchman L, Oliveira L, Mezitis SGE et al. Nucleotides Cytidine and Uridine Associated with Vitamin B12 vs B-Complex Vitamins in the Treatment of Low Back Pain: The NUBES Study. *J Pain Res.* 2020;13:2531-2541.
27. Mibielli MA, Nunes CP, Scussel AB Jr, Suchmacher Neto M, Oliveira L, Geller M. Symptomatic improvement in an acute, non-traumatic spine pain model with a combination of uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin. *Pain Stud Treat.* 2014;2(1):6-10.
28. Michael J. Behandlung von Wirbelsäulensyndromen in der orthopädischen Praxis. [Treatment of vertebral column syndromes in orthopedic practice] [Article in German]. *Therapiewoche.* 1986;36:2587-2590.
29. Michael J. Zur Therapie von vertebralen und radikulären Syndromen nach Bandscheibenoperationen [For the therapy of vertebral and radicular syndromes after disc operations] [Article in German]. *Extr Orthop.* 1988;11(5):277-282.
30. Müller D. Pyrimidinnucleotid-Präparats [Treatment of neuropathic pain syndrome. Results of an open study on the efficacy of a pyrimidine nucleotide preparation]. [Article in German] *Fortschr Med Orig.* 2002;120(4):131-133.
31. Negrão L, Nunes P, on behalf of the Portuguese Group for the Study of Peripheral Neuropathy. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B 12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag.* 2016;6(1):25-29.
32. Negrão L, Almeida P, Alcino S, Duro H, Libório T, Silva UM 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(3):191-196.
33. Nunes CP, Scussel AB Jr, Goldberg H, Goldwasser G, Oliveira, Rzetelna H L, Ret al. Alcoholic polyneuropathy: clinical assessment of treatment outcomes following therapy with nucleotides and vitamin B12. *Res Neurol.* 2013;1-16.
34. Pankiv VI. Ефективність використання препарату нуклео цмф форте у хворих на цукровий діабет із діабетичною поліневропатією [Clinical experience of Nucleo CMP Forte use in diabetic polyneuropathy]. [Article in Ukrainian]. *Int J Endocrinol.* 2008;6(18):23-25.
35. Peres-Serra J, Grau Veciana JM, Barraquer Bordsas L. Therapeutic results of an association of CMP, UTP and vitamin B12 in 50 cases of peripheral neuropathy. *N Engl J Med.* 1972;6(64):27-33.
36. Povedano M, Martínez Y, Tejado A, Arroyo P, Tebe C, Lorenzo JL, et al. Observational pilot study of patients with carpal tunnel syndrome treated with Nucleo CMP Forte™. *Pain Manag.* 2019;9(2):123-129.
37. Seck LB, Basse A, Cissé EH, Diédhiou D, Touré K, Ndiaye M, et al. Efficacy and tolerance of combination of Cytidine 5' monophosphate (CMP) and Uridine-5' Triphosphate Trisodium (UTP) in patients with diabetic neuropathy: results of a study conducted in Dakar-Senegal. *IJMMS.* 2015;5(8):284-287.
38. James SL, Abate D, Abate KH, Hassen A, Abay SM Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2018;392(10159):1789-1858.
39. Beith ID, Kemp A, Kenyon J, Prout M, Chestnut TJ. Identifying neuropathic back and leg pain: a cross-sectional study. *Pain.* 2011;152(7):1511-1516.
40. Traeger AC, Buchbinder R, Elshaug AG, Croft PR, Maher CG. Care for low back pain: can health systems deliver? *Bull World Health Organ.* 2019;97(6):423-433.
41. Buchbinder R, van Tulder M, Öberg B, Costa LM, Woolf A, Schoene M, et al. Low back pain: a call for action. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10137):2384-2388.
42. Abbracchio MP, Burnstock G, Verkhratsky A, Zimmermann H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. *Trends Neurosci.* 2009;32(1):19-29.
43. Martiáñez T, Carrascal M, Lamarca A, Segura M, Durany N, Masgrau R, et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganisation. *Proteomics.* 2012;12(1):145-156.
44. Martiáñez T, Lamarca A, Casals N, Gella A. N-cadherin expression is regulated by UTP in schwannoma cells. *Purinergic Signal.* 2013;9(2):259-270.
45. Altun I, Kurutaş EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res.* 2016;11(5):842-845.
46. Kang W-B, Chen Y-J, Lu D-Y, Yan J-Z. Folic acid contributes to peripheral nerve injury repair by promoting Schwann cell proliferation, migration, and secretion of nerve growth factor. *Neural Regen Res.* 2019;14(1):132-139.
47. Lauretti GR, Omais M, Pereira AC, de Mattos AL. Avaliação clínica do efeito analgésico do complexo citidina-uridina-hidroxocobalamina como coadjuvante no tratamento da dor lombar crônica neuropática. [Clinical evaluation of the cytidine-uridine-hydroxocobalamine complex as adjuvant in the management of the chronic neuropathic low back pain] [Article in Portuguese] *Coluna.* 2014;3(2):73–76.
48. Goldberg H, Scussel Jr AB, Cohen JC, Rzetelna H, Mezitis S, Nunes F et al. Neural compression-induced neuralgias: clinical evaluation of the effect of nucleotides associated with vitamin B12. *Rev Bras Med.* 2009;66(11):380–385.
49. Rachin AP, Sharov MN, Vygovskaya SN, Nuvakhova MB, Voropaev AA, Tarasova LY. Опыт применения комплексного препарата уридинмонофосфата при обострении хронической неспецифической боли в нижней части спины. [Experience of using a complex preparation of uridine monophosphate for exacerbation of chronic nonspecific pain in the lower back] [Article in Russian]. *RMJ.* 2017;24:1812-1817.
50. Gallai V, Mazzotta G, Montesi S, Sarchielli P, Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiologic study. *Acta Neurol Scand.* 1992;86(1):3-7.
51. Skrypko L, Gryb VM, Skrypko VD. Efficiency of pyrimidine nucleotides in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic polyneuropathy. *Pharma Innovation.* 2016;5(9): 68-71.
52. Gore M, Sadosky A, Stacey BR, Tai K-S, Leslie D. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine.* 2012;37(11):E668-677.