

Топические капсаицинсодержащие препараты для лечения болевых синдромов различного генеза

Молекула капсаицина находится сегодня в фокусе многих исследований в области неврологии и алгологии. Уникальные характеристики этого вещества создали новые возможности для синтеза инновационных анальгетиков (Szolcsanyi J., 2014). Капсаицин (ванилиламид 8-метил-6-ноненовой кислоты) – природный алкалоид плодов стручкового перца рода *Capsicum* – был открыт в XIX веке и почти сразу же привлек к себе внимание ученых благодаря своим терапевтическим свойствам.

Проведенные исследования подтвердили разнообразие фармакологические свойства капсаицина, в т. ч. анальгетическое, противозудное, противовоспалительное, антиапоптотическое, противоопухолевое, антиоксидантное и нейропротекторное (Basith S. et al., 2016).

История применения

Капсаицин был впервые выделен в 1816 г. С. Ф. Вучольц в неочищенной форме из перца рода *Capsicum* и получил название «капсицин». В более привычный нам «капсаицин» он был переименован в 1876 г., когда J.C. Thresh выделил его в практически чистом состоянии, а синтез этого вещества в лабораторных условиях впервые был осуществлен в 1930 г. учеными S. Spath и S.F. Darling (Basith S. et al., 2016). Считается, что капсаицин и другие родственные субстанции синтезируются растениями как вещества защиты от грибов, плесени, микробов, насекомых и травоядных животных (Tewksbury J.J. et al., 2006).

Листья и плоды перца рода *Capsicum* на протяжении столетий используются в южноамериканских, африканских и азиатских странах для облегчения болезненных менструаций, зубной и мышечной боли (Bhagowati R.R., Changkija S., 2009). Первое научное сообщение об анальгетических возможностях топических препаратов капсаицина появилось в 1850 г. (Turnbull A., 1850). Однако в последнее время роль капсаицина подвергается пересмотру, поскольку были обнаружены доказательства того, что капсаицин селективно воздействует на субпопуляцию первичных чувствительных нейронов, обладающих функцией восприятия боли. Эти нейроны путем антидромной активации участвуют в процессе, известном как нейрогенное воспаление. Первый контакт с капсаицином интенсивно активизирует эти нейроны, что проявляется ортодромно – как ощущение боли и антидромно – как местное покраснение и отек. После первого контакта нейроны становятся нечувствительными к дальнейшей стимуляции, включая повторную стимуляцию капсаицином. Эта концепция радикально отличается от принципа использования капсаицинсодержащих средств народной медицины, в которых это вещество применялось как местно-раздражающий агент (например, при мышечной боли). Согласно новой концепции следует многократно наносить капсаицин на болезненный участок для достижения десенситизации чувствительных нейронов. Подобное применение помогает успешно контролировать боль при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии и других разновидностях нейропатической боли (Fusco V.M., Giacovazzo M., 1997).

Механизмы действия

Механизмы капсаицининдуцируемой анальгезии вызывают все больший интерес (Fattori V. et al., 2016). Несмотря на повсеместное применение капсаицина,

биологические эффекты этого вещества оставались недостаточно известными до выяснения его двойного действия на чувствительные нейроны: мгновенное временное возбуждение, сменяющееся длительным рефрактерным состоянием (Rios M.Y. et al., 2014). Капсаицин широко используется для местного обезболивания, в т. ч. для лечения нейропатической боли (Chung M.-K. et al., 2016), поскольку селективно активирует Ca^{2+} -проницаемые катионные каналы TRPV1, которые во множестве находятся в окончаниях ноцицепторов. Активация TRPV1 ведет к деполяризации, ассоциированной с притоком ионов Na^+ и Ca^{2+} , т. е. с возникновением потенциала действия в ноцицептивных волокнах. Именно этот механизм способствует появлению ощущения жжения при нанесении капсаицина (Caterina M.J. et al., 2000). За подобной активацией следует пролонгированная рефрактерность – сниженный ответ на болевые стимулы. Связывание капсаицина с рецептором TRPV1 открывает ионный канал, однако в условиях постоянной активации рецептор становится нечувствительным, а канал – непроницаемым для ионов. С рецепторами TRPV1 связано два типа десенситизации: функциональная и фармакологическая (Donnerer J., Amann R., 1993). Функциональная обеспечивает кратковременное снижение или потерю чувствительности сенсорных нейронов к прочим стимулам при однократном использовании капсаицина, а фармакологическая заключается в постепенном снижении ответа на стимуляцию после повторного применения вещества. Нервные волокна, выделившие в ответ на воздействие капсаицином значительное количество центральных нейротрансмиттеров, становятся «химически денервированными» и некоторое время не отвечают на раздражитель (Szallasi A., Blumberg P.M., 1999). Так называемую дефункционализацию нервных волокон можно объяснить несколькими причинами: временной потерей электрического потенциала клеточной мембраны, невозможностью транспортировать нейротрофические факторы и оборотной ретракцией эпидермальных и дермальных нервных окончаний (Anand P., Bley K., 2011).

Однако следует отличать десенситизацию рецепторов TRPV1 к ваниллоидам от анальгезии, вызванной капсаицином. Степень потери чувствительности этой разновидности рецепторов не обязательно коррелирует с повреждением функций других ноцицептивных окончаний. Таким образом, существует два разных типа снижения ответа на боль в результате воздействия капсаицина: десенситизация рецепторов TRPV1 и угнетение функции всех ноцицепторов в целом (Chung M.-K. et al., 2016).

Капсаицин является т. н. эксайтотоксином (от англ. excite – возбуждать и toxin – токсин), то есть веществом, активирующим ноцицептивные окончания настолько интенсивно, что они повреждаются или погибают (Szallasi A., Blumberg P.M., 1999). Гипотезу о том, что капсаицин эксайтотоксичен,

подтверждает повышение толерантности к пищевому капсаицину при его регулярном употреблении. Подобная тенденция отображает аблятивное действие капсаицина на ноцицептивные окончания. Особенно четко относительную специфичность капсаицина в контексте его аблятивных эффектов продемонстрировал эксперимент, проведенный D.A. Simone и соавт. (1998): инъекция капсаицина здоровым добровольцам вызвала селективную потерю чувствительности к боли, вызванной воздействием тепла, с сохранением тактильной чувствительности. Биопсия кожи в месте инъекции выявила практически полную абляцию ноцицептивных волокон типа C в эпидермисе, но дальнейшие биопсии обнаружили восстановление иннервации. Таким образом, местное воздействие капсаицина локально угнетает ноцицептивные окончания, но этот эффект носит обратимый характер (Polydefkis M. et al., 2004).

Существует также версия, что вызываемое капсаицином угнетение функции ноцицепторов возникает вследствие реорганизации клеточных мембран под действием ваниллоидов (Caudle R.M. et al., 2003). Имеются свидетельства, что капсаицин запускает механизм апоптоза. Это подтверждается активацией каспаз и фрагментацией ДНК в нейронах спинальных ганглиев после назначения капсаицина (Jin H.W. et al., 2005).

Капсаицин вызывает высвобождение и дальнейшее истощение запасов нейропептидов, содержащихся в афферентных окончаниях, например субстанции P, что способно ослабить нейрогенное воспаление (Carpenter S.E. et al., 1981; Micevych P.L. et al., 1983). Кроме того, капсаицин способствует выделению соматостатина, осуществляющего, в свою очередь, противовоспалительные и антиноцицептивные эффекты (Pinter E. et al., 2006). Новые исследования также показали, что активация капсаициновых рецепторов угнетает пьезо-протеины – семейство катионселективных ионных каналов млекопитающих, которые отвечают на механическое растяжение (Borbiro I. et al., 2015).

Подтверждение эффективности и безопасности

Хроническая боль представляет собой существенную проблему вследствие своей неясной этиологии, сложного анамнеза и плохого ответа на лечение (Basith S. et al., 2016). Е. Г. Зоткин и С. Ю. Шкиреева (2012) отмечают высокую распространенность при остеоартритических болях такого явления, как полипрагмазия, способствующая увеличению риска развития побочных явлений из-за бесконтрольного приема анальгетиков, в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Следует подчеркнуть, что практически все НПВП (независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения) негативно воздействуют на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что значительно ограничивает их применение (Пахомова И. Г., 2014).

В условиях непереносимости НПВП или высокого кардиоваскулярного/гастроинтестинального риска оптимальной терапевтической альтернативой становятся капсаицинсодержащие средства, одним из основных преимуществ которых при мышечно-скелетной боли (ревматоидный артрит (РА), остеоартрит (ОА), фибромиалгия) является отсутствие системных побочных эффектов (Basith S. et al., 2016). Топические препараты капсаицина относительно безопасны (Derry S. et al., 2009), поскольку их основные негативные явления – это непродолжительная местная реакция (эритема, жжение в области нанесения).

Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR-2007) относительно лечения ОА суставов кисти содержат указание, что местному лечению необходимо отдавать предпочтение перед системным, особенно при легкой/умеренной боли, а также при вовлечении в патологический процесс небольшого количества суставов. Эффективными и безопасными способами лечения ОА суставов кисти являются топические НПВП и капсаицин (уровень доказательности Ia) (Task Force of EULAR, 2007). Рекомендации Американского колледжа ревматологов (ACR-2012) по лечению ОА суставов кистей также включают использование местнораздражающих средств, в т. ч. капсаицина (Hochberg M.C. et al., 2012). Это вещество включено в рекомендации и EULAR, и Международного общества исследований ОА (OARSI) по лечению ОА коленных суставов, поскольку эффективность капсаицина была доказана многими клиническими исследованиями (Knotkova H. et al., 2008).

Результаты систематического обзора работ, посвященных применению топических препаратов капсаицина, продемонстрировали, что этот препарат более эффективен, чем плацебо, в достижении клинического улучшения при ОА суставов кисти (Zhang W.Y. et al., 1994; McCarthy G.M. et al., 1992; Schnitzer T. et al., 1994). L. Mason и соавт. (2004) провели 3 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования применения капсаицинсодержащего крема (0,025%) при мышечно-скелетных болях. Анализ полученных данных выявил, что эффективность капсаицина оказалась выше таковой плацебо в 1,5 раза. В. Casanueva и соавт. (2013) отметили положительные эффекты от добавления топической терапии препаратами капсаицина (0,075%) к стандартному лечению фибромиалгии. В 12-недельном исследовании R.D. Altman и соавт. (1994) сравнивалась эффективность капсаицинсодержащего крема (0,025%) и плацебо у больных ОА. Участники исследования были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа использовала в качестве терапии капсаицин, 2-я – плацебо. Результаты исследования показали, что, согласно оценке лечащего врача, улучшение наступило у 81% больных из 1-й группы и у 54% участников из группы плацебо ($p=0,03$). Более того, в группе капсаицина наблюдалось уменьшение болезненности суставов уже на 4-ю и 8-ю неделю лечения ($p=0,03$ и $0,01$) по сравнению с уровнем боли в группе плацебо.

Капсаицинсодержащие средства показаны при болевой форме диабетической нейропатии (Ярошевич Н. А. и соавт., 2016). В рандомизированном

двойном слепом исследовании J. Kiani и соавт. (2015) сравнивались топические препараты амитриптилина и капсаицина, наносимые на область поражения (диабетическая стопа) 3 р/сут на протяжении 12 нед. Оба препарата достоверно снижали уровень боли по визуальной аналоговой шкале по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$ для обоих препаратов). При оценке эффективности достоверной разницы между способами лечения выявлено не было ($p = 0,703$). Исследование T. Forst и соавт. (2002) также касалось применения капсаицинсодержащего крема у больных с диабетической нейропатией. Спустя 8 нед лечения у пациентов наблюдалось значительное улучшение общей оценки симптомов ($18,3 \pm 3,2$ vs $14,3 \pm 3,3$ балла в начале лечения; $p < 0,05$). Авторы выяснили, что лечение симптоматической диабетической нейропатии капсаицинсодержащими препаратами местного применения является эффективным и не сопровождается неблагоприятным побочным влиянием на функцию нервных волокон или невровакулярный контроль.

Двойное слепое рандомизированное исследование C.L. Deal и соавт. (1991) включало 70 пациентов с ОА и 31 пациента с РА, которые в дополнение к стандартной терапии получали капсаициновый крем (0,025%) или плацебо 4 р/сут. По истечении 4 нед лечения у больных ОА и пациентов с РА наблюдалось снижение боли на 33 и 57% соответственно. Этот результат достоверно превышал таковой при применении плацебо (оба $p < 0,05$). Согласно общей оценке у 80% больных, получавших лечение капсаицином, отмечалось уменьшение болевого синдрома уже спустя 2 нед терапии. Основным побочным эффектом было временное ощущение жжения в месте нанесения препарата.

Гипералгезия и аллодиния, длящиеся обычно на протяжении месяцев или даже лет, регистрируются приблизительно у 70% взрослых, предварительно инфицированных вирусом опоясывающего герпеса. Р. Шефер (2009) рекомендует при постгерпетической невралгии наносить на пораженные участки низкодозовые топические препараты капсаицина (0,025–0,05%) 2–4 р/сут на протяжении 1–2 мес. Патогенетическая основа такого лечения заключается в обратимой потере функции болевых проводящих волокон С-типа.

В результате проведенных клинических исследований было отмечено, что при постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии и хронической мышечно-скелетной боли выраженным благоприятным действием обладает следующий режим нанесения топических капсаицинсодержащих препаратов: 3–5 нанесений в сутки на протяжении 2–6 нед (Derry S. et al., 2009; Hempstead K. et al., 2005). Несмотря на активное продвижение фармацевтической индустрией препаратов на основе антагонистов TRPV1, Н. Knotkova и соавт. (2008) прогнозируют возрождение научного интереса к агонистам этих рецепторов, а именно к капсаицину, в лечении боли, ассоциированной с воспалением, метаболическим дисбалансом (диабетическая нейропатия), инфекционными процессами (ВИЧ-инфекция) и онкопатологией.

Оптимальная концентрация

Обезболивающие препараты местного действия, содержащие низкие концентрации капсаицина, отпускают без рецепта приблизительно с начала 1980-х гг. (Chung M.-K. et al., 2016). Многочисленные исследования показали, что местное применение капсаицинсодержащих кремов низкой концентрации достаточно

эффективно в лечении боли (Anand P., Vley K., 2011). При симптоматическом лечении осложнений остеохондроза позвоночника значительный лечебный эффект достигается при использовании препаратов, содержащих 0,025–0,075% действующего вещества (Никифоров А. С. и соавт., 2015). Концентрация капсаицина 0,05% была многократно изучена в клинических испытаниях и показала высокую эффективность, высокий профиль безопасности и переносимость. В частности, в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании S. Chrubasik и соавт. (2010) пациенты ($n = 281$) с синдромом хронической боли в мягких тканях были рандомизированы на 2 группы: участники 1-й группы ($n = 140$) в качестве терапии был назначен капсаицинсодержащий крем (0,05%), участникам 2-й ($n = 141$) – плацебо. В качестве первичной конечной точки рассматривался положительный ответ на лечение, определяемый как снижение числовой оценки боли на $\geq 30\%$. По истечении трех недель лечения медиана суммарной числовой оценки боли в двух группах снизилась на 49 и 23% соответственно ($p = 0,0006$). Отношение шансов в пользу капсаицина составило 4,3 (нижняя граница ДИ 97,5% -1,9; $p < 0,0001$). Более того, все конечные точки показали значимое улучшение в группе капсаицина. Капсаицинсодержащий крем в концентрации 0,05% также хорошо переносился.

Исследование R.A. Westerman и соавт. (1988), где сравнивался капсаицинсодержащий крем (в концентрации 0,01 и 0,05%), наносившийся 3–4 р/сут на протяжении 3–4 нед, показало, что применение крема в концентрации 0,05% сопровождалось выраженным уменьшением боли в пораженных дерматомах у 77% участников, а в концентрации 0,01% – только у 30%. В эксперименте T. Minami и соавт. (2001) на мышах применение

0,05% капсаицинсодержащего крема существенно снижало аллодинию, индуцированную введением простагландина E2. Эти и многие другие результаты подтверждают, что концентрация капсаицина 0,05% в средстве для местного применения характеризуется оптимальным балансом эффективности и безопасности.

История применения при болевом синдроме плодов перца Capsicum и, уже в более позднее время, – капсаицинсодержащих кремов стала побудительной основой для создания современного фармацевтического средства, обладающего всеми преимуществами действующего вещества. 0,05% капсаицинсодержащий крем Капсагама («Вьорваг Фарма», Германия) содержит стандартизированный густой экстракт кайенского перца (Capsicum). Процент концентрации действующего вещества в составе Капсагамма позволяет оказывать выраженное анальгетическое действие, однако он не настолько высок, чтобы вызывать интенсивное жжение, в то время как применение высокодозовых капсаицинсодержащих препаратов для местного применения зачастую должно сопровождаться предварительной обработкой болезненного участка лидокаином/прилокаином (Webster L.R. et al., 2011). Многократное нанесение крема Капсагамма на необходимую область обеспечивает уменьшение болевой чувствительности и, соответственно, устойчивый анальгетический эффект. Особое внимание на крем Капсагамма следует обратить врачам при наличии у пациента факторов гастроинтестинального или кардиоваскулярного риска, способных ограничивать применение как системных, так и топических НПВП.

Подготовила Лариса Стрильчук



НОВИНКА

Капсагама крем

капсаицину 0,05%

- На основі натуральних компонентів* — містить екстракт плодів перцю кайєнського
- Має місцеву подразнюючу, знеболюючу та протизапальну дію*



**ПОЛЕГШИТИ БІЛЬ
І ПОВЕРНУТИ ПОСМІШКУ**

Інформація для використання. Капсагама крем – косметичний засіб на рослинній основі. **Активна речовина:** стандартизований м'який екстракт перцю кайєнського, 100 г Капсагамма крему містить: 662,70–1829,19 мг стандартизованого м'якого екстракту перцю кайєнського (4–7:1), екстрагуюча речовина: етанол 80% (об'ємне співвідношення); відповідає 5,3 мг капсаїциноїдів в перерахунку на капсаїцин. **Інші складові:** сорбітан стеарат, мажроголу стеарат, гліцерин 85%, середньомолекулі тригліцериди, карбомер 980, феноксіетанол, очищена вода, розмаринава олія, натрію гідроксид, глюкозний сироп, барвник: титану діоксид E171. **Спосіб використання:** завжди застосовуйте Капсагама крем відповідно до рекомендацій. Потрібно наносити смужку крему завдовжки 2 см (еквівалентно 1,1 мг капсаїциноїдів) на потрібні ділянки тричі на день та ввечері його. Дайте всмоктатися. Ретельно вийміть руки після застосування крему. Тривалість використання крему – не більше 8 тижнів. Капсагама крем не використовують: якщо у вас є гіперчутливість (алергія) до плодів кайєнського перцю чи інших перцевих рослин або до будь-якого з інших інгредієнтів крему; на пошкодженій шкірі (відкриті пошкодження, рани, запалення, інфекційні захворювання шкіри, екзема); на слизовій оболонці та поблизу очей; під час вагітності та годування груддю; дітям. **Термін зберігання після відкриття:** 3 місяці (40 г туба). Не є лікарським засобом. Косметичний засіб. Виробник/Заявник: «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина, Кальверштрассе 7, 71034, Бьоблінген. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03/4839. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

*Інформація для використання.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина. 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua, www.woerwagpharma.kiev.ua

