

Ефективність комплексної терапії з використанням піримідинових нуклеотидів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною полінейропатією

Прогресування тяжкості полінейропатії у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу супроводжується вторинною демієлінізацією, що є наслідком прогресування аксонопатії та імунних порушень. Перспективний метод терапії – комплексний вплив препаратів, що містять піримідинові нуклеотиди. Представляємо до вашої уваги огляд статті L. Skrypko et al., опублікованої в The Pharma Innovation Journal (2016; 5 (9): 68-71). Автори виконали аналіз даних дослідження імунного статусу та ролі імунного фактора у прогресуванні полінейропатії при ЦД 2-го типу, електрофізіологічних маркерів функціонального стану мієліну й ефективності застосування лікарського засобу, що містить піримідинові нуклеотиди, для прискорення мієлінізації та регенерації периферичних нервових волокон.

Механізм розвитку діабетичної полінейропатії

Діабетична полінейропатія (ДПН) – поширене серйозне ускладнення ЦД, одне з найважливіших медико-соціальних проблем сучасної неврології (International Diabetes Federation, 2013). Відомо, що якщо ДПН вже наявна у хворих на ЦД 2-го типу, то надалі, незважаючи на належний глікемічний контроль та виключення факторів ризику, вона продовжує прогресувати (Callaghan et al., 2013).

Нині модель діабетичної нейропатії є мультифакторною і багатовступневою, включає каскад патогенетичних механізмів, тригерним механізмом якого виступає хронічна гіперглікемія, що активує: поліольний шлях утилізації глюкози, який призводить до накопичення сорбіту та фруктози в нервовій тканині; гексозаміновий шлях утилізації з наступним: накопичення проміжних продуктів метаболізму глюкози; утворення великої кількості термінальних продуктів надмірного глікозилювання білків і руйнування мітохондріальної ДНК одним із найактивніших вільних радикалів – супероксидом.

Існує теорія щодо ролі генетичного дефекту, яка полягає у підвищенні чутливості периферичних тканин до гіперглікемії. За даними різних досліджень, до чинників, які сприяють розвитку ДПН, також відносять вік пацієнта, тривалість ЦД, рівень глікозилюваного гемоглобіну (HbA_{1c}) тощо (Edwards et al., 2015; Kasznicki, 2014; Pertseva, 2012). Останнім часом робиться акцент на значенні імунного фактора для прогресування ураження периферичної нервової системи (International Diabetes Federation, 2013; Herder et al., 2015). Вважається, що через порушення обміну речовин, включно із ЦД, виникає феномен аксонального ураження периферичних нервів (Kasznicki, 2014). Але більшість авторів вказують на змішаний тип ураження нервів, тобто комбінації аксоно- й мієлінопатії (Edwards et al., 2015; Gryshina, 2012; Kasznicki, 2014).

Нині досліджено мало діючих речовин, які впливають на фізіологічну регенерацію периферичних нервів. Такі активні компоненти можуть включати піримідинові нуклеотиди (уридин- і цитидинмонофосфат). Ці речовини відіграють важливу роль у синтезі фосfolіпідів та гліколіпідів мембран нейронів, що впливають на синтез мієлінових мембран і прискорюють регенерацію нервових волокон (Muller, 2011; Pertseva, 2012). Терапевтична стратегія при ДПН полягає у забезпеченні комплексної корекції пошкоджених нервів за допомогою засобів нейротропної дії, а саме піримідинових нуклеотидів.

Метою дослідження Л. Skrypko et al. (2016) була оцінка розладів імунного гомеостазу як однієї з патогенетичних ланок виникнення та прогресування полінейропатії у пацієнтів із ДПН та вивчення ефективності препарату, що містить піримідинові нуклеотиди цитидин та уридин, для ремієлінізації пошкоджених нервів.

Таблиця. Динаміка параметрів функціонування мало- та великогомілкового нервів у пацієнтів із ЦД 2-го типу при комплексному лікуванні із застосуванням піримідинових нуклеотидів (M±m)		
Індикатори ЕНМГ	I група, n=36	II група, n=30
Малогомілковий нерв		
Амплітуда моторної відповіді, мВ		
до терапії	2,48±0,43	2,51±0,46
через 3 місяці	2,87±0,52	3,36±0,42
Період резидуальної латентності, мс		
до терапії	4,22±0,11	4,18±0,16
через 3 місяці	3,86±0,18	2,86±0,15 ^{1, 2}
Швидкість проведення збудження, м/с		
до терапії	37,43±0,87	36,88±0,78
через 3 місяці	39,84±0,75*	44,03±0,82 ^{1, 2}
Великогомілковий нерв		
Амплітуда моторної відповіді, мВ		
до терапії	2,52 ± 0,36	2,54 ± 0,33
через 3 місяці	2,71 ± 0,42	3,46 ± 0,48
Період резидуальної латентності, мс		
до терапії	4,18±0,12	4,06±0,13
через 3 місяці	3,82±0,16	3,01±0,11 ^{1, 2}
Швидкість проведення збудження, м/с		
до терапії	36,71±0,58	37,12±0,65
через 3 місяці	40,02±0,68 ¹	43,88±0,72 ^{1, 2}
Примітки: ¹ різниця достовірна щодо показників до проведення лікування (p<0,05); ² різниця достовірна щодо показників пацієнтів I групи (основна терапія) (p<0,05). Адаптовано за Л. Skrypko et al., 2016.		

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 120 осіб із ЦД 2-го типу, ускладненим ДПН (середній вік – 49,18±1,86 року). Середній вміст HbA_{1c} становив 9,26±0,64%, що вказувало на декомпенсацію ЦД. Дослідження включало пацієнтів на ІА, ІВ і ІІІ симптоматичній стадії ДПН за класифікацією R.J. Dyck et al. (1999). Клінічні симптоми хворих представлені на рисунку. Контрольну групу являли 20 практично здорових осіб. Електронейроміографічне (ЕНМГ) дослідження мало-/великогомілкового нервів проводили тричі на обох ногах з усередненням параметрів. Також визначали імунний статус пацієнтів.

Із метою вивчення ефективності запропонованого лікування пацієнтів поділили на дві клінічні групи. Учасники першої (n=36) отримували основну терапію, другу (n=30) склали ті, що на додаток до базового лікування приймали препарат із вмістом набору піримідинових нуклеотидів, як-от цитидину-5-монофосфатна натрієва сіль (5 мг), уридину-5-тринатрію трифосфат, уридину-5-динатрію дифосфат, уридину-5-динатрію монофосфат (1,33 мг) (по 1 капсулі перорально тричі щодня протягом 30 днів).

Результати дослідження Зміни ЕНМГ-параметрів

У пацієнтів із ДПН ІА стадії було відзначено вірогідне зниження амплітуди моторної відповіді мало- та великогомілкового нервів порівняно з даними практично здорових осіб: до 41,1 та 41,28% (p<0,05) відповідно. Також спостерігали значущі зміни показників маркерів функціонального стану мієліну. Так, період резидуальної латентності (РЛ) було подовжено щодо нормативних даних до 92 та 81,2% (p<0,05), а швидкість проведення збудження (ШПЗ) нервом зменшилися на 15,4 та 16,5% (p<0,05) відповідно. Отримані результати свідчать, що пошкодження рухових волокон нервів у хворих на ЦД 2-го типу, ускладнених ДПН ІА стадії, характеризувалося змішаним характером. Так, паралельно із пошкодженням аксону виявлені ознаки демієлінізації не лише в найдистальніших нервових волокнах, що було засвідчено завдяки подовженню РЛ, але й у проксимальних ділянках, на що вказувало уповільнення ШПЗ. Ознаки ураження мієліну в пацієнтів цієї когорти спостерігалися з однаковою інтенсивністю в обох рухових нервах нижніх кінцівок.

Всі показники ЕНМГ-тестування нервів нижніх кінцівок у пацієнтів із ЦД 2-го типу, ускладнених ДПН ІВ стадії, були відмінними від даних осіб контрольної групи (p<0,05); параметри РЛ та ШПЗ при аналізі малогомілкових нервів значно відрізнялися від таких у хворих на ДПН ІА стадії з невеликою зміною амплітуди моторної відповіді (p>0,05). До того ж показник ШПЗ малогомілкових нервів був значно нижчим порівняно з таким у пацієнтів із ДПН ІІІ стадії (p<0,05). Виразні зміни у функціональному стані мієліну малогомілкових нервів у цій когорті хворих відображають силу розгиначів стопи і пальців ніг та визначають ступінь парезу м'язів, які вони іннервують.

У пацієнтів із ЦД 2-го типу, ускладнених ДПН ІІІ стадії, виявлене виразне прогресувальне ураження периферичних нервів. Всі ЕНМГ-показники були значно гіршими за такі у хворих на ДПН ІА стадії, а деякі – за результати дослідження нервів у осіб із ДПН ІВ стадії. Порівняно з параметрами учасників контрольної групи, амплітуда моторної відповіді у пацієнтів із ДПН ІІІ стадії зменшилася на 23,2 та 28,4% (p<0,05) відповідно, РЛ була подовжена вдвічі (p<0,001), а ШПЗ уповільнилася до 73,6% (p<0,05) та 74,8% (p<0,0) відповідно. Це вказує на змішаний тип ураження периферичних нервів ніг у хворих на ЦД 2-го типу із переважанням аксонопатії.

Таким чином, при оцінюванні динаміки змін ЕНМГ-параметрів відповідно до наявності ДПН ІА та ІІІ стадій у пацієнтів із ЦД 2-го типу були виявлені ознаки змішаного ураження рухових волокон нервів із переважною аксонопатією. У хворих на ДПН ІІВ стадії, паралельно з поглибленням аксонального ураження, встановлене тяжке ураження мієліну, більш виражене у малогомілкових нервах.

Зміни імунологічних параметрів

Аналіз даних імунологічного дослідження показав порушення у системі клітинного та гуморального імунітету. Суттєвої різниці за вмістом Т-хелперів (CD4+) у пацієнтів порівняно із групою контролю не виявлено (p>0,05). Водночас зафіксовано достовірне зниження кількості Т-супресорів (CD8+) в осіб із ДПН ІІВ/ІІІ стадій порівняно з особами контрольної групи і хворими на ДПН ІА стадії (p<0,05) та ймовірну міжгрупову різницю за цим показником між пацієнтами із ДПН ІІВ/ІІІ стадій (p<0,05). Такі зміни можуть призводити до збільшення функціональної активності В-клітин і, відповідно, посилення синтезу імуноглобулінів (Ig), що зумовлюватиме прогресування дисфункції периферичних нервів у осіб із ЦД 2-го типу.

При порівнянні з контрольною групою було встановлене зниження вмісту субпопуляції природних кілерів – CD16+NK-клітин: до 12,21±0,47%; 11,78±0,67% та 10,03±0,38% у пацієнтів із ДПН ІА, ІВ та ІІІ стадій відповідно (p<0,05); різниця виявилася достовірною при зіставленні з параметрами хворих із різними стадіями

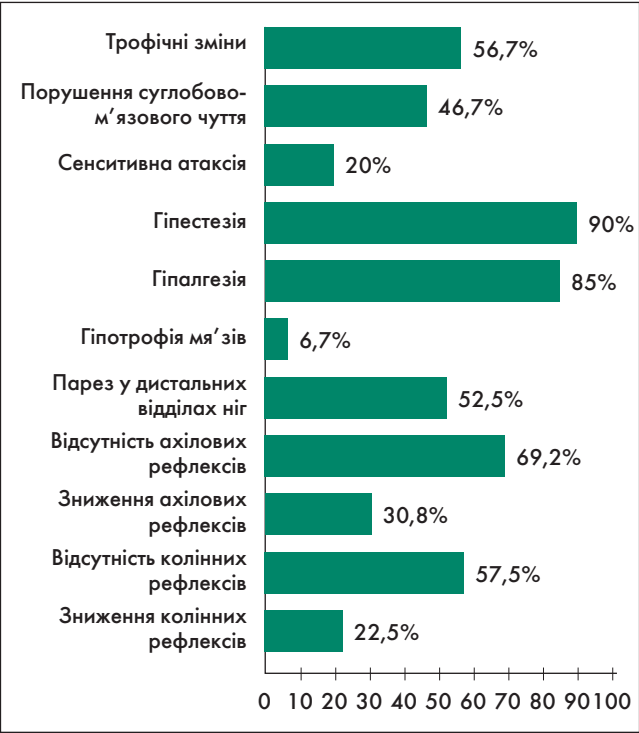


Рисунок. Частота неврологічних симптомів у хворих на ЦД 2-го типу із ДПН

Примітка: Адаптовано за Л.А. Скрипко, 2017.

ДПН (p<0,05). Також зареєстровано високий вміст CD19+В-лімфоцитів: у пацієнтів із ДПН ІА стадії – до 16,02±0,17%, ІВ стадії – до 18,11±0,83%, ІІІ стадії – до 22,16±0,55% (p<0,05), що вказує на активне продукування антитіл. Зміни співвідношення хелперів та супресорів відображено у значному підвищенні імунорегуляторного індексу (p<0,05) як міри активності процесу, що відбувся із прогресуванням ДПН. При порівнянні з групою контролю спостерігали значне зростання вмісту IgG: до 20,82±1,06 г/л у пацієнтів із ДПН ІА стадії, 23,81±1,12 г/л – ІВ стадії, 25,75±0,66 г/л – ІІІ стадії (p<0,05) та тенденцію до підвищення рівня IgM: до 1,55±0,83 та 1,82±0,64 г/л (p>0,05) в осіб із ДПН ІА та ІІІ стадій відповідно.

Обговорення

У дослідженні виявлено, що пацієнти із ЦД 2-го типу характеризуються зміною всіх ланок імунної системи із прогресуванням ступеня руйнування периферичних нервів. Кореляційний аналіз свідчить про те, що в осіб із ЦД 2-го типу, ускладнених ДПН, мієлінопатія, яка супроводжує аксональне ураження периферичних нервів, є наслідком імунної дисфункції. Таким чином, у хворих на ЦД 2-го типу симптоматична стадія ДПН ускладнюється вторинною мієлінопатією, яка зазвичай спостерігається при прогресуванні аксонопатії та зумовлює руйнування мієліну через порушення імунітету.

Отримані дані щодо імунопатологічних та ЕНМГ-порушень можуть виявитися корисними для розвитку патогенетичної терапії. При комплексному лікуванні із застосуванням піримідинових нуклеотидів встановлено найбільш значущий вплив на динаміку показників ЕНМГ, хоча не всі показники досліджуваних нервів змінювалися рівномірно й однаково (таблиця).

Висновки

Таким чином, при дослідженні параметрів функціонування мало- та великогомілкового нервів на тлі як основного, так і запропонованого лікування спостерігалася тенденція до:

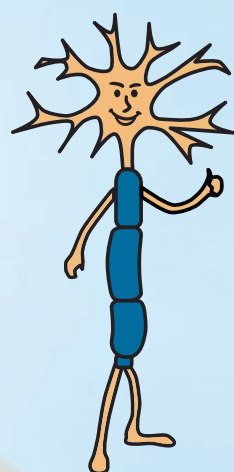
- збільшення показника амплітуди моторної відповіді, що характеризує позитивну динаміку функціонального стану аксона, яка зберігається через три місяці після лікування (p>0,05);
- скорочення резидуальної латентності при аналізованні мало- та великогомілкового нервів після курсу терапії у пацієнтів обох груп; в осіб ІІ групи виявлене достовірне поліпшення показника порівняно з І групою та станом хворих ІІ групи до початку лікування, що було зафіксовано у пізній період дослідження – через три місяці (p<0,05);
- значуще покращання швидкості проведення збудження по рухових волокнах досліджуваних нервів у пацієнтів ІІ групи (p<0,05).

Отримані результати демонструють суттєвий ефект препаратів, що містять піримідинові нуклеотиди цитидин та уридин, а саме здатність відновлювати функціональний стан мієліну та стимулювати максимальний потенціал для відновлення. Поліпшення показників клітинного й гуморального імунітету на тлі лікування в межах оцінки даних не описане. Цей факт заохочує до продовження пошуку фармакологічних засобів, які могли б також блокувати аномальні автоімунні механізми патогенезу полінейропатії в осіб із ЦД 2-го типу.

Підготувала **Маргарита Марчук**

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»

UA/CYTI/0620/0008



КЕЛТІКАН

той, що сприяє ВІДНОВЛЕННЮ^{*,1-3}

- Стимулює регенерацію мієлінової оболонки¹⁻³
- Відновлює проведення нервового імпульсу¹⁻³
- Покращує дозрівання і регенерацію аксонів⁴



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу КЕЛТІКАН (KELTICAN)

Склад: діючі речовини: 1 капсула містить цитидину-5'-динатрію монофосфату 5,0 мг; уридину-5'-тринатрію трифосфату, уридину-5'-динатрію дифосфату, уридину-5'-динатрію монофосфату – сумарно 3,0 мг (еквівалентно 1,330 мг уридину). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях нервової системи. Код АТХ N07X X. **Фармакологічні властивості.** Активність препарату Келтікан забезпечують фосфатні групи, що необхідні для об'єднання моносахаридів із керамідами для утворення цереброзидів і фосфатидних кислот, які є основою сфінгомеліну і гліцерофосфоліпідів. Сфінгомелін і гліцерофосфоліпідів є основними компонентами мієлінової оболонки. Таким чином, при застосуванні препарату Келтікан досягається збільшення трофічних властивостей для дозрівання та регенерації аксонів нервової тканини. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування невропатій кістково-суглобового (такі як ішіас, радикуліт), метаболічного (такі як діабетична, алкогольна полінейропатія), інфекційного (оперізувальний лишай) походження, а також запалення лицьового нерва, трійчастого нерва, міжреберної невралгії та люмбалгії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Побічні реакції.** Не описані. Однак можливе виникнення реакцій гіперчутливості. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія/ Ferrer Internacional, S.A., Spain. **Р. П. МОЗ України:** UA/10643/01/01. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09.

1. Gerbershagen H.H. Pharmakotherapie im Bereich des peripheren Nervensystems. TW Neurologie/Psychiatrie 6 (1991) 21–23. 2. Moses E.K. et al. Small molecular weight RNAs: altered metabolism in regenerating nerve. Biochem. Int 5 (1982) 177–184. 3. Watting B. et al. Nukleotide beschleunigen die Nervenregeneration, Z. Klin. Med. 46 (1991) 1371–1373. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Келтікан. * Той, що сприяє відновленню пошкоджених периферичних нервів.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

