

Роль пиримидиновых нуклеотидов в лечении поражений периферической нервной системы

15-16 марта в г. Харькове на базе ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» проходила научно-практическая конференция «Неотложные состояния в неврологии», на которой обсуждались новейшие мировые тенденции в лечении целого ряда заболеваний. В рамках мероприятия состоялся сателлитный симпозиум фармацевтической компании «Никомед», посвященный проблеме патологии периферической нервной системы. Ведущие украинские специалисты рассмотрели возможности применения современного препарата Келтикан, содержащего пиримидиновые нуклеотиды, в лечении нейропатий.

Проблема заболеваний периферической нервной системы была внесена в программу конференции не случайно. Нейропатии различного генеза относят к неотложным состояниям в неврологии в случае, если речь идет о выраженном болевом синдроме, сопровождающем их развитие. Методы лечения нейропатии, направленные на регенерацию пораженных нервов, являются предметом активного изучения украинских и зарубежных ученых, и полученные на сегодняшний день результаты заслуживают внимания практических врачей.



Заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк

рассказала о структурно-функциональных особенностях поражения периферической нервной системы, а также поделилась собственным опытом применения терапии пиримидиновыми нуклеотидами.

Профессор Л.А. Дзяк начала выступление с рассмотрения строения периферической нервной системы, особенностей дегенеративных изменений в отростках нервных клеток при развитии нейропатии и возможных причин их развития. По ее словам, клинические проявления поражения периферической нервной системы многообразны; существует множество синдромов, включающих эти состояния (например, нейропатия является частым осложнением сахарного диабета), при этом в патологический процесс могут вовлекаться различные отделы нервной системы, обуславливая соответствующие клинические проявления. Различия в последних при нейропатиях касаются скорости нарастания симптоматики, течения (прогрессирующего непрерывно либо волнообразного), тяжести неврологических расстройств, наличия чувствительных или двигательных нарушений, симметричности и локализации поражения, типа пораженных нервных волокон, а также преобладания аксонов или миелинопатии, что определяется в основном с помощью электрофизиологического исследования.

Современная стратегия терапии заболеваний периферической нервной системы предполагает создание условий для ремиелинизации, регенеративного и коллатерального спрутинга, а также их стимуляцию, что может быть обеспечено посредством повышенного снабжения нуклеотидами; предупреждение и устранение болевых феноменов, коррекцию психоневрологических нарушений.

Восстановление утраченных функций определяется комплексом взаимосвязанных патофизиологических и репаративных процессов. Лечение пациентов

с периферической нейропатией должно быть дифференцированным, системным, многоцелевым. В отличие от аксонов центральной нервной системы периферические нервы хорошо регенерируют при наличии благоприятных условий. В зависимости от тяжести нейропатии и протяженности дегенерации регенеративные процессы продолжаются от 2 до 12 мес и более, а при миелинопатии с отсутствием вторичной дегенерации аксона могут завершиться за 3-4 нед. Профессор Л.А. Дзяк отметила, что вторичное поражение аксонов при миелинопатии возникает вследствие воздействия продуктов распада, проявляющих токсическое действие.

Экспериментальные исследования показали отчетливое повышение потребности в пиримидиновых нуклеотидах при поражении периферических нервов. В то же время нервные клетки не способны удовлетворить собственную потребность в пиримидиновых нуклеотидах и зависят от их экзогенного поступления. Препаратом, который содержит физиологические пиримидиновые нуклеотиды и показан для лечения поражений периферической нервной системы, является Келтикан. Препарат содержит сочетание уридина монофосфата и цитидина монофосфата. Цитидина монофосфат является основой для синтеза нуклеиновых кислот и липидов миелиновой оболочки нервов; уридина монофосфат принимает участие в реакциях энергетического обмена, а также проявляет трофическое действие в отношении нервной и мышечной ткани.

Доказано, что применение нуклеотидов уридина монофосфата и цитидина монофосфата значительно ускоряет регенерацию нервных волокон после травматического повреждения периферического нерва. Показано повышение скорости проведения импульса по единичному волокну на 60-й день в группе применения Келтикана, а также отмечено значительное повышение содержания нуклеотидов в области волокна, увеличение диаметра волокна, его миелиновой оболочки (В. Watting, F. Heydenreich, G. Schalow et al., 1991). Помимо этого, подтверждено положительное воздействие нуклеотидов на регенерацию нервных клеток. В частности, было показано, что прием Келтикана стимулирует синтез липидов и белков мембран нейронов, а также обеспечивает клеточное деление (G. Vrugera et al., 2005).

На базе кафедры нервных болезней и нейрохирургии Днепропетровской государственной медицинской академии под руководством профессора Л.А. Дзяк проведено открытое контролируемое наблюдательное исследование препарата Келтикан у пациентов с вертебральной дегенеративно-дистрофической патологией. Исследование проводилось по ограниченной программе в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным фармакологическим



центром Министерства здравоохранения Украины. Цель исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности применения данного препарата у больных с периферическими нейропатиями, обусловленными дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника.

Используя метод случайной выборки, 20 пациентов, включенных в исследование, были разделены на 2 клинические группы с учетом режима дозирования препарата. Препарат назначался по 1 капсуле 3 р/сут; пациенты первой и второй клинических групп принимали препарат в течение 18 и 36 дней соответственно. Профессор Л.А. Дзяк особо отметила, что все пациенты имели противопоказания к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов, что обусловило назначение Келтикана в качестве монотерапии и объясняет небольшое число участников исследования. Основанием для назначения Келтикана послужило наличие показаний к его применению у пациентов с периферическими нейропатиями, обусловленными дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника. Все пациенты получили подробную информацию о характере исследования и дали письменное согласие на участие в нем.

Оценка эффективности проведенного лечения осуществлялась на 1, 3, 18-й и 33-й день в первой группе и на 1, 6, 36-й и 50-й день во второй группе. Для документирования полученной информации была разработана карта клинического мониторинга, характеризующая состояние пирамидной системы (двигательные, рефлекторные расстройства) и чувствительные нарушения. Оценка характера и интенсивности боли проводили по шкале интенсивности боли при нейропатии.

Докладчик отметила, что все пациенты закончили исследование в запланированном режиме; коэффициент приверженности к лечению составил 1,0. Побочных эффектов, связанных с приемом препарата Келтикан, в настоящем испытании отмечено не было. В исследовании учитывались такие характеристики боли, как интенсивность, острота; наличие болюющего характера, жжения, зуда; чувствительность кожи, неприятность боли, выраженность глубокой боли по отношению к поверхностной, а также поверхностной по отношению к глубокой. В первой клинической группе на 33-й день отмечено достоверное уменьшение выраженности всех исследованных характеристик боли, однако полного

исчезновения какой-либо из них не было отмечено. В то же время во второй клинической группе на 50-е сутки лечения у большинства пациентов отмечено снижение интенсивности болевого синдрома, исчезновение жжения, зуда и уменьшение неприятных ощущений от боли, что говорит о значимом улучшении качества жизни пациентов. Другие показатели нейропатического болевого синдрома также значительно уменьшались.

Таким образом, в исследовании выявлено статистически значимое положительное влияние Келтикана на проявление симптомов заболевания у данной группы пациентов. Препарат оказывает выраженный анальгезирующий эффект, способствуя уменьшению болевого синдрома у пациентов с периферическими нейропатиями. Его применение является безопасным в различных режимах; максимальный анальгезирующий эффект отмечен при применении препарата в течение 36 дней в режиме 1 капсула 3 р/сут.



Руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко

посвятила выступление рассмотрению проблемы нейропатического болевого синдрома.

В 1994 г. Международной ассоциацией по изучению боли предложено определение, согласно которому под нейропатической болью подразумевается боль, возникшая вследствие первичного повреждения или дисфункции нервной системы. На Международном конгрессе по нейропатической боли (2007) данное состояние определялось как «боль, возникающая вследствие болезни или повреждения соматосенсорной системы».

Согласно статистическим данным, нейропатическая боль составляет 20% всех случаев хронической боли и встречается у 6-8% населения (P.D. Wall, R. Metzack, 1999). Существует ряд патологий, развитие которых связано с поражением центральной или периферической нервной системы и сопровождается нейропатической болью. Наиболее частыми причинами ее возникновения

Продолжение на стр. 16.

Роль пиримидиновых нуклеотидов в лечении поражений периферической нервной системы

Продолжение. Начало на стр. 15.

являются моно- и полинейропатии (диабетическая, алкогольная, травматическая), инфекционные заболевания (постгерпетическая невралгия, поражение нервной системы при СПИДе), рефлекторная симпатическая дистрофия, рассеянный склероз, сирингомиелия, первичные и метастатические опухоли, дефицит витамина В₁₂ и геморрагический инсульт. Ряд нозологических форм характеризуется относительно высокой частотой развития нейропатической боли. В частности, при травмах спинного мозга таковая возникает в 50–65% случаев, при сирингомиелии – в 35%, рассеянном склерозе – в 14–28%, а при эпилепсии и мозговом инсульте – в 8% случаев (Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин, О.С. Давыдов, 2008). В развитии болевых нейропатий принимают участие наследственные, метаболические, сосудистые, воспалительные и травматические факторы. Факторами риска развития нейропатической боли являются пожилой возраст, принадлежность к женскому полу, наличие эмоциональных нарушений и низкий социально-экономический уровень.

Основными периферическими компонентами процесса формирования нейропатического болевого синдрома являются:

- снижение порога возбудимости ноцицепторов или активация неактивных ноцицепторов;



- возникновение зон демиелинизации и последующей ремиелинизации нервных стволов;

- возникновение эктопических разрядов из поврежденных нейронов, формирование невром в зоне травматического поражения нервного ствола, сопровождающейся появлением эфпатической передачи и повышенной возбудимости нейронов.

В настоящее время известна роль симпатической нервной системы в развитии нейропатической боли. Так, повреждение или патология в периферических нервных волокнах сопровождается появлением на их мембране большого числа α-адренорецепторов, что может стимулировать секрецию воспалительных агентов как в результате активации симпатических нервных волокон, так и в результате гуморальных влияний. При гибели нейронов ганглия заднего корешка может происходить прорастание в него ветвлений симпатических волокон с формированием контактов с ноцицептивными нейронами, таким образом симпатическая активация может вызывать или усиливать боль. Кроме

того, вовлечение в патологический процесс автономной нервной системы с нарушением микроциркуляции сопровождается трофическими изменениями кожи, фасций, костей, отеком, а также изменением терморегуляции. Основной причиной развития нейропатической боли является повышенная возбудимость нейронов и массовый выброс болевых медиаторов.

Диагностика нейропатической боли включает клинический осмотр с выявлением характера боли, признаков поражения нервной системы, нейрофизиологические исследования (электромиографию, количественное сенсорное тестирование и др.), исследование крови (содержание глюкозы, витаминов, иммуноглобулинов, М-белка, определение титра антител к структурам периферических нервов), исследование цереброспинальной жидкости, биопсию икроножного нерва. При подозрении на наследственный характер заболевания проводится ДНК-диагностика.

Говоря о лечении нейропатического болевого синдрома, профессор Т.С. Мищенко упомянула основные группы препаратов, которые используются с данной целью в соответствии с рекомендациями Европейской федерации неврологических обществ по фармакотерапии нейропатического болевого синдрома (N. Attal et al., 2006). Препаратами первой линии признаны трициклические антидепрессанты, также применяются антиконвульсанты, опиоидные анальгетики, обезболивающие препараты местного действия и др. Докладчик упомянула о возможности применения пиримидиновых нуклеотидов в терапии нейропатического болевого синдрома, представив результаты открытого исследования эффективности препарата Келтикан у больных диабетической полинейропатией (D. Muller, 2001).

В данное исследование были включены 40 пациентов, которые получали Келтикан по 2 капсулы 2 р/сут в течение 3 мес. В работе оценивали неврологический статус пациентов (с помощью шкалы NDS), скорость проведения импульса по малоберцовому нерву и наружному подкожному нерву, а также восприятие боли пациентом (по визуально-аналоговой шкале). При лечении Келтиканом наблюдалась тенденция к улучшению всех изученных показателей. Достоверные различия по сравнению с исходными значениями касались скорости сенсорного проведения в наружном подкожном нерве и субъективной оценки боли по визуально-аналоговой шкале. Каких-либо побочных эффектов от применения препарата в данном исследовании не выявлено.

Кроме того, в комплексной терапии болевого синдрома целесообразно применение витаминов группы В, в первую очередь витамина В₁₂, дефицит которого признан одной из причин развития нейропатической боли. По мнению профессора Т.С. Мищенко, целесообразно применение препарата Нейробин, содержащего комбинацию витаминов В₁, В₆ и В₁₂, которые усиливают действие друг друга, способствуя не только купированию боли, но и восстановлению чувствительности пораженных нервов. В ряде исследований доказано, что витамины группы В улучшают питание периферических нервов и в той или иной мере восстанавливают их функции. Эффективность

данного препарата подтверждена во многих исследованиях, а наличие нескольких лекарственных форм (инъекционной и таблетированной) удобно для пациента и обеспечивает преимущество лечения.

В заключение докладчик акцентировала внимание присутствующих на том, что подходы к лечению нейропатической боли в Украине все еще далеки от совершенства. Согласно данным маркетинговых исследований, большинство препаратов, использующихся с этой целью, не имеют зарегистрированных показаний и подтвержденной эффективности в терапии нейропатического болевого синдрома.



На мероприятии ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» также представляла доктор медицинских наук, профессор Елена Леонидовна Товажнянская, доклад которой касался современных аспектов диагностики и лечения соматогенных полинейропатий.

Как подчеркнула выступающая, патология периферической нервной системы занимает по распространенности второе место среди заболеваний нервной системы и является одной из основных причин временной и стойкой нетрудоспособности. За последние 10 лет заболеваемость данной патологией увеличилась в 1,5 раза, при этом до 70% случаев заболевания имеют место у лиц трудоспособного возраста (Т.С. Мищенко, 2010).

В структуре заболеваний периферической нервной системы полинейропатии (ПНП) занимают одно из первых мест, уступая по распространенности только вертеброгенной патологии, однако значительно превосходя последнюю по тяжести клинических проявлений и инвалидизирующим последствиям. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения ПНП представляют собой системное заболевание периферической нервной системы, которое характеризуется диффузным поражением периферических нервов. Симптомы ПНП включают двигательные нарушения (вплоть до периферических вялых параличей), а также нарушения чувствительности, вегетососудистые и трофические расстройства.

Механизм возникновения ПНП состоит из двух основных компонентов: нарушения питания нервов и нарушения кровообращения в нервной ткани, в результате чего нервы страдают как от недостатка питательных веществ, так и от гипоксии. В зависимости от этиологии ПНП разделяют на дисметаболические и аутоиммунные. Существует 3 основных патоморфологических механизма ПНП: валлеровское перерождение (дегенеративные изменения миелиновой оболочки и аксона одновременно), аксональная дегенерация (как реакция аксона на нарушение метаболизма и энергообмена в нейроне), а также демиелинизация (поражение миелина или шванновских клеток с блокированием проводимости по нервным волокнам). При ПНП поражаются в основном наиболее удаленные от туловища отделы конечностей. Патологический процесс при ПНП обычно симметричен и начинается с периферии (кончиков пальцев рук и ног) и по мере прогрессирования распространяется в направлении туловища. Скорость прогрессирования ПНП зависит от ее причин, характера сопутствующих заболеваний, а также от эффективности проводимого лечения.

Лечение ПНП включает терапию заболевания, спровоцировавшего развитие нейропатии (например, сахарного диабета), а также патогенетическую терапию с назначением антиоксидантов, вазоактивных препаратов и лекарственных средств, оказывающих метаболическое действие. Кроме того, применяется целый ряд препаратов с целью коррекции болевого синдрома. В числе восстановительных мероприятий, направленных на регенерацию пораженных нервных волокон, – витаминотерапия (в частности, Нейробин), препараты нейротрофического действия (Келтикан), антихолинэстеразные препараты. Кроме того, в лечении ПНП широко применяется физиотерапевтическое лечение.

Как и другие докладчики, профессор Е.Л. Товажнянская рассказала о возможностях препарата Келтикан, который является важным компонентом восстановительной терапии при ПНП различного генеза. Препарат содержит нуклеотиды, которые играют важную роль в процессах синтеза нуклеиновых кислот, белков и липидов, восстановлении миелиновой оболочки. Кроме того, указанные нуклеотиды участвуют в образовании тРНК, активируют синтез нуклеиновых кислот, а также являются посредником в классическом процессе гликолиза, в результате которого образуются основные макроэргические соединения клетки (N. Victor et al., 1991; B. Watting et al., 1991). Данные базовых исследований убедительно показали, что Келтикан способствует повышению скорости проведения импульсов по нервному волокну, значительному увеличению диаметра волокна, миелиновой оболочки и области аксона (B. Watting et al., 2005). Кроме того, препарат обеспечивает активацию синтеза липидов и белков мембраны нейронов, стимуляцию клеточного деления. Последние исследования показали, что применение Келтикана приводит к значительному повышению уровня фосфолипидов, росту аксонов и дендритов нервных клеток (N. Durany, 2011).

При ПНП препарат применяется в режиме 1 капсула 3 р/сут, курс лечения составляет 1–2 мес. Результаты двойного слепого плацебо контролируемого нейрофизиологического исследования показали, что использование Келтикана при диабетической нейропатии способствовало значительному и стойкому улучшению показателей электронной миелографии на 120-й день после проведенной терапии по сравнению с терапией плацебо (V. Gallai et al., 1992). В соответствии с полученными результатами показано, что Келтикан ускоряет восстановление миелиновой оболочки и аксональной структуры нервов, ответственных за моторные функции, чувствительность и быстрое купирование боли.

Таким образом, препарат Келтикан, содержащий комбинацию пиримидиновых нуклеотидов, является важным компонентом восстановительной терапии при нейропатиях различного генеза. Его применение целесообразно для обеспечения процесса регенерации пораженных нервов и способствует снижению выраженности симптоматики, в том числе уменьшению болевого синдрома. Наличие большой доказательной базы, подтвержденная эффективность и безопасность позволяют широко использовать данный препарат при поражениях периферической нервной системы.

Подготовила Катерина Котенко
Фото автора

