

Келтикан в лечении диабетической полинейропатии: эффективность, безопасность и долговременный эффект

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ на 2014 год, число больных СД среди взрослого населения увеличилось до 422 млн человек – 8,5%. В 2016 году это заболевание заняло 7-е место в структуре основных причин смертности. При этом доля причин смерти, опосредованных повышенным уровнем сахара в крови, а не напрямую связанных с СД, была вдвое выше. К ним в первую очередь относятся сосудистые осложнения. Но не менее важное значение имеет и развитие диабетической полинейропатии (ДП), которая существенно снижает качество жизни и поражает не менее 50% больных с СД, по оценкам ВОЗ [1], а по данным ряда авторов – достигает 90% [2].

В основе развития ДП лежат несколько механизмов, запуск которых происходит на фоне гипергликемии. Причем гораздо более губительны выраженные колебания гликемии в крови по сравнению со стабильно высоким уровнем сахара, поэтому тяжесть ДП не всегда коррелирует с тяжестью СД. Усугубляющими факторами становятся ожирение, курение, артериальная гипертензия. При этом может быть поражен любой из отделов нервной системы, что обуславливает гетерогенность заболевания и его проявлений. Как правило, клинические проявления ДП манифестируют спустя 10 лет после первых изменений, поэтому и диагноз выставляется поздно. Нередко больные узнают о наличии у них СД 2 типа только при диагностике полинейропатии.

Механизмы развития ДП

- Включение полиолового негликолитического метаболизма глюкозы с образованием токсичных для нервной ткани метаболитов, способствующих развитию отека при их накоплении.
- Блок передачи нервного импульса на фоне снижения уровней миоинозитола и глутатиона при включении полиолового шунта.
- Демиелинизация нервных волокон за счет гликозилирования миелина и тубулина.
- Окисление избыточного количества глюкозы с развитием оксидативного стресса и его прямым цитотоксическим влиянием на нервную ткань.
- Эндоневральная ишемия в результате повышения активности протеинкиназы C и свободных радикалов на фоне окислительного стресса.
- Нарушение синтеза жирных кислот.
- Синтез аутоиммунных комплексов к нервной ткани.

Все эти изменения приводят к локальной или диффузной демиелинизации нервных волокон с нарушением проведения нервного импульса в различных отделах нервной системы. Однако наиболее характерно симметричное поражение дистальных нервных волокон с развитием различных расстройств: двигательных, болевых, трофических. У ряда пациентов с СД полинейропатия может быть выявлена еще на доклинической стадии при использовании дополнительных методов диагностики.

На клиническом этапе, как правило, превалирует нейропатическая боль, которая

очень характерно описывается пациентами в виде «жжения», «онемения», «судорог», «прострелов», «уколов», «ползания мурашек». Ее сопровождает сочетание различных сенсорных нарушений, как положительных (с повышением чувствительности), так и отрицательных (со снижением чувствительности). Это указывает на поражение различных участков нервных волокон с выпадением функции или гиперфункцией. И наиболее часто наблюдаемое проявление нейропатической боли – это аллодиния, болевая реакция на неболевые стимулы (например, прикосновение одежды). К длительно персистирующей боли присоединяются невротические и депрессивные состояния, а также нарушение сна, что значительно ухудшает качество жизни и требует комплексного подхода к терапии. Купирование боли особенно важно у пациентов с СД, поскольку она ограничивает физическую активность, которая является одним из основных методов немедикаментозной коррекции данного заболевания.

Учитывая разные механизмы развития ноцицептивной и нейропатической боли, нестероидные противовоспалительные препараты неэффективны у таких пациентов, поэтому должны использоваться другие группы препаратов.

Приоритетная задача у больных с ДП – достижение нормогликемии, которая предупреждает дальнейшее развитие заболевания и в некоторых случаях позволяет достичь определенного регресса у более чем половины пациентов. Однако эта мера не является достаточной и требует дополнительной патогенетической терапии, направленной на восстановление миелиновой оболочки нервных волокон. И одними из немногих средств, обладающих подобными эффектами, являются основные компоненты ДНК и РНК – пиримидиновые нуклеотиды (уридин и цитидин).

Нуклеотиды и их роль в организме

Пиримидиновые нуклеотиды, наряду с витаминами группы B, играют важную роль в репарации нервной ткани, поскольку повышают синтез основных структур клеточных мембран – сфинголипидов и гликопротеидов. Это, в свою очередь, способствует созреванию аксона и миелиновой оболочки. Основная роль в этом процессе отведена уридина монофосфату, который, проникая внутрь нервной клетки, быстро

метаболизируется до более активных форм: ди- и трифосфатнуклеотидов, часть из которых подвергается аминированию с образованием цитидина, а другая часть вместе с образовавшимся цитидином входит в структурную основу ДНК и РНК, активирует транскрипцию и трансляцию.

Кроме этого пиримидиновые нуклеотиды (уридин в большей степени) являются эндогенными сигнальными молекулами, стимулирующими репарацию периферического нервного волокна при его повреждении, а также активизируют процесс миграции и адгезии шванновских клеток к аксонам [3].

Таким образом, уридин обладает многофакторным влиянием на нервную ткань, принимая участие в ее репарации и профилактируя дальнейшие изменения [3].

На отечественном фармацевтическом рынке пиримидиновые нуклеотиды представлены препаратом Келтикан, который давно применяется врачами и хорошо себя зарекомендовал.

Доказательная база эффективности применения пиримидиновых нуклеотидов в терапии ДП

Еще в 1990-е годы в ходе экспериментального плацебо-контролируемого исследования по изучению влияния нуклеотидов на структуру нервной ткани было показано, что площадь аксона и миелиновой оболочки значительно увеличились на фоне 60-дневного применения комплекса нуклеотидов, а скорость проводимости по афферентному нерву достоверно возросла после 40-го дня введения [3].

Уже в 2012 году при дальнейшем изучении уридина монофосфата было выявлено его влияние на протеом шванновских клеток посредством P2Y-рецепторов, что приводило к реорганизации ее цитоскелета и облегчало движение (миграцию) [4].

Существенное улучшение показателей восприятия боли и проведения нервного импульса согласно результатам электромиографии у пациентов с ДП было получено в ходе открытых исследований с применением пероральных препаратов [5].

Другое открытое исследование среди пациентов с ДП оценивало эффективность нуклеотидов в отношении снижения порога чувствительности к температурным и болевым раздражителям, а также к вибрации. Значительное улучшение этих показателей

было отмечено уже через 2 нед лечения, тогда как в группе контроля, получавшей стандартную терапию, эти изменения были незначимыми [6].

Аналогичные результаты были получены в другом исследовании [7], целью которого было оценить возможность и безопасность применения препарата Келтикан в сочетании с фолиевой кислотой и витамином B₁₂ в качестве дополнительного метаболического средства у пациентов с ДП в сочетании с традиционной терапией.

Состояние испытуемых оценивалось с помощью клинического обследования (жалобы, соматический и неврологический статус), опросников по выраженности нейропатической боли DN4 и по качеству жизни EQ-5D, а также по шкале ВАШ.

Продолжительность терапии составила 40 дней, после чего было отмечено значимое улучшение всех показателей по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию (табл. 1, 2).

Одно из крупных исследований, включивших 2 тыс пациентов с полинейропатией различной этиологии [8], которые получали пиримидиновые нуклеотиды в различных формах, показало, что более 80% больных были удовлетворены результатами лечения и оценили их как «хорошие» или «очень хорошие». Мнение пациентов совпало с мнением врачей. И хотя данное исследование не было подвергнуто статистическому анализу, оно демонстрирует клиническую значимость применения нуклеотидов в лечении пациентов с полинейропатиями (рис.).

Отдельно стоит отметить безопасность применения пиримидиновых нуклеотидов. Это органические соединения, присутствующие в организме человека, которые очень быстро метаболизируются и встраиваются в естественно протекающие процессы, поэтому ни в одном из исследований не было выявлено развития серьезных нежелательных эффектов.

Заключение

Пиримидиновые нуклеотиды играют ключевую роль в репарации нервной ткани. Эффективность их применения у пациентов с ДП доказана в многочисленных исследованиях, которые демонстрируют значительное улучшение состояния пациентов с ДП и качества их жизни на фоне терапии с длительным сохранением положительных эффектов и после завершения лечения.

Литература

1. Информационный бюллетень ВОЗ <https://www.who.int/ru>
2. Zeigler D. et al., 2009
3. Watting B., Heydenrich F., Schalow G. et al. Nucleotide beschleunigen die Nervenregeneration // Z. Klin. Med. 1991. Vol. 46. P. 1371–1373.
4. Martiane T., Carrascal M., Lamarca A. et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganization // Proteomics. 2012. Vol. 12. № 1. P. 145–156.
5. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S., Sarchielli P., Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electro-physiological study // Acta Neurol Scand. 1999; 86: 3–7.
6. Kramer G. Open study to determine the effectiveness and tolerance of Keltican, a mixture of nucleotides in intravenous administration for 5 days, to 15 patients suffering from diabetic polyneuropathy. 1991. Study N. 1.3.902.91.
7. Шутеева Т.В. Коррекция болевого синдрома при диабетической нейропатии: современный взгляд на проблему // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3.
8. Hedding-Eckerich. [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.

Подготовила **Ирина Чумак**

UA/CYT/0419/0003

При содействии ООО «Такеда Украина»



Таблица 1. Средний балл по опроснику DN4 до и после лечения				
Баллы	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	7,3±1,3	5,4±1,1*	7,2±1,2	6,1±1,3*

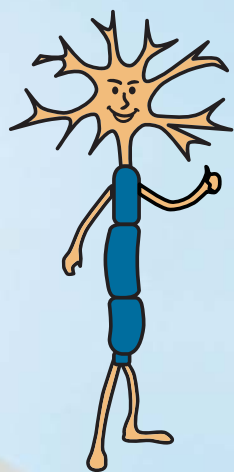
Примечание: * p<0,05.

Таблица 2. Выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ и его отдельных характеристик до и после лечения				
Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Интенсивность боли	6,7±1,2	3,1±1,3**	6,5±1,2	4,8±1,2*
Жжение	6,8±1,3	3,6±1,2*	6,6±1,3	4,4±1,3
Колющие боли	6,6±1,1	3,2±1,1	6,7±1,2	4,5±1,2*
Болезненные судороги	7,1±1,3	3,1±1,2**	6,7±1,3	4,6±1,3

Примечания: * p<0,05; ** p<0,001.



Рис. Терапевтические результаты после применения цитидина монофосфата и уридина монофосфата у пациентов с нейропатиями различной этиологии



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 невротій кістково-суглобового (такі як ішіас, радикуліт), метаболічного (такі як діабетична, алкогольна полінейропатії), 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 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.

UA/СХТ/04/19/0002

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

