

Невропатолог та ендокринолог для пацієнта з діабетичною нейропатією: конфлікт інтересів чи доцільна співпраця?

Діабетичні полінейропатії (ДПН) являють собою гетерогенну групу патологічних проявів, потенційно здатних уражати будь-який орган, що з клінічного погляду обертається дисфункцією цих органів, зниженням якості життя та зростанням захворюваності (Rijken P.M. et al., 1998). З неврологічного погляду ДПН – це дисфункція периферійних нервів з позитивними та негативними симптомами (Boulton A.J. et al., 2005). Дехто з авторів називає ДПН найбільш частим мікросудинним ускладненням цукрового діабету (ЦД), оскільки нейропатії наявні приблизно в 10% випадків нещодавно виявленого діабету (Boulton A.J. et al., 2004; Raman R. et al., 2012). Протягом життя ДПН розвивається в щонайменше половини хворих на ЦД (Young M.J. et al., 1993).



У цьому матеріалі у форматі обговорення розглядаються питання ДПН крізь призму неврології та ендокринології. Експертом-неврологом виступив **завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос**.

? Якими є основні причини та симптоми периферійних нейропатій?

Периферійні нейропатії можуть бути наслідком травматичних ушкоджень, інфекційних хвороб (хвороба Лайма, гепатит В та С, дифтерія), метаболічних розладів (найчастіше ЦД), інтоксикацій, аутоімунних хвороб (синдром Шегрена, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Гієна-Барре, васкуліт), доброякісних і злоякісних пухлин, а також хвороб нирок і печінки, гіпотиреозу, захворювань сполучної тканини. Крім того, є низка вроджених причин. Зазвичай пацієнти з периферійними нейропатіями скаржаться на м'язову слабкість, заніміння та біль (пекучий, колючий, пронизливий), передусім у кінцівках. Іншими клінічними характеристиками периферійних нейропатій є надмірна чутливість до дотику та порушення координації.

? Які типи нейропатій розрізняють?

За кількістю уражених нервів нейропатії можна розподілити на мононейропатії (один нерв), множинні мононейропатії (≥ 2 нервів у різних ділянках) і полінейропатії (велика кількість нервів). Останні є найпоширенішими. Окрім того, зручною є класифікація за етіологією процесу (компресійно-ішемічні, запальні, алергічні, токсичні) та стадіями (залежно від вираженості проявів). За патофізіологією процесу виокремлюють аксональні та демієлінізуючі полінейропатії.

? Що таке демієлінізація периферійних нервів і чим вона небезпечна?

Мієлін є своєрідною ізоляційною оболонкою периферійних нервів, яка являє собою похідне плазматичної оболонки шванівських клітин (Garbay B. et al., 2000). Цікаво, що наявність мієліну є передумовою високої швидкості передавання нервового сигналу. Так, у демієлінованих волокнах швидкість проведення сигналу становить близько 1 м/с, а в мієлінованих – у 100 разів більша. Тому втрата мієліну (демієлінізація) небезпечна значним сповільненням нервового проведення та, відповідно, порушенням чутливих і рухових функцій.

? Чи здатні нерви відновлюватися?

Хоч аксони клітин центральної нервової системи відновлюватися не здатні, проте аксони нейронів периферійної нервової системи можуть регенерувати й відновлювати свої функції після ушкодження (Huebner E.A., Stritmatter S.M., 2009). Однак є кілька факторів, що призводять до неефективного функціонального відновлення, зокрема ушкодження тіла нейрона внаслідок ретроградної дегенерації, нежиттєздатність аксона через ушкодження чи супутні захворювання, низька специфічність реіннервації відновленими аксонами. Відновлення нервового волокна відбувається досить повільно: зі швидкістю 0,5-2,5 мм/добу.

За умов ДПН у периферійних нервах виникають численні структурні та функціональні зміни, у т. ч. зниження швидкості проведення по нервовому волокну, дегенерація аксонів, паранодальна демієлінізація

та втрата мієлінованих нервових волокон (Sugimoto K. et al., 2000; Vinik A.I. et al., 2000). Хоча більшість тематичних досліджень концентрується на аксональних дефектах – головній причині симптомів нейропатії, демієлінізація зазвичай передуює ушкодженню аксонів (Krarup C., 2003; Malik R.A. et al., 2005; Valls-Canals J. et al., 2002), а отже, має першочергово бути в центрі уваги лікаря. Експериментальні дослідження показують, що під впливом відповідного лікування білково-ліпідний склад і товщина мієлінової оболонки здатні відновлюватися (Cermenati G. et al., 2012).

? Чи є в арсеналі сучасного лікаря засоби, здатні прискорити відновлення периферійних нервів?

Так, є. Це препарати нуклеотидів, що як ендогенні сполуки характеризуються високою біодоступністю та відмінною ефективністю в репарації нервової тканини. На жаль, у сучасній практиці має місце зловживання комплексами вітамінів групи В, які безконтрольно призначають не тільки невропатологи, а й лікарі інших спеціальностей. Вітаміни вважають безпечними засобами абсолютно безпідставно, оскільки неправильне або надмірно тривале їх уживання здатне спричинити низку побічних дій, як-от ті ж полінейропатії. Що стосується нуклеотидів, то їх дієвість стосовно ремієлінізації та відновлення периферійних нервів і висока безпека добре вивчені в дослідженнях за участю різних контингентів хворих. На фармацевтичному ринку України піримідинові нуклеотиди представлені препаратом Келтікан («Феррер Інтернаціональ», Іспанія), що містить цитидин та уридин у вигляді фосфатів.

? Яким є механізм дії препарату Келтікан?

Нуклеотиди є прекурсорами нуклеїнових кислот (РНК і ДНК), тож вони беруть участь у процесах транскрипції і трансляції, сприяють поділу та метаболізму клітин, активують регенерацію периферійних нервів (мієлінової оболонки та шванівських клітин). Окрім того, цитидин й уридин потрібні для синтезу гліколіпідів, фосфоліпідів та глікопротеїнів, які є компонентами нервових мембран (Manhaes M. et al., 2017; Корешкина М.И., 2016).

? Які зміни Ви бачите у своїх пацієнтів при прийомі Келтікану?

Передусім зникає яскрава клінічна симптоматика. Поступово зменшується вираженість больового синдрому та парестезій, покращується чутливість. Ці ефекти Келтікану значно покращують якість життя пацієнтів з ускладненим ЦД.

? Однією з найпоширеніших полінейропатій є діабетична. Які її причини та патогенез?

Головними причинами ДПН є метаболічні розлади – не тільки високий рівень глюкози в крові, а й значна тривалість гіперглікемії, гіперхолестеринемія та, імовірно, низький рівень інсуліну. Крім того, в патогенезі ДПН задіяні нейроваскулярні й аутоімунні чинники, механічне ушкодження нервів, додатковий негативний вплив шкідливих звичок (куріння, вживання алкоголю). Згідно із судинною гіпотезою, до ушкодження нервів при ЦД призводить мікроангіопатія судин, що постачають кров до периферійних нервів. Через це виникають ішемія та гіпоксія з подальшим розвитком оксидативного стресу.

? Якими є фактори ризику ДПН?

Відповідно до даних дослідження Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), факторами ризику

розвитку ДПН виступають значна тривалість ЦД, високий ступінь гіперглікемії, старший вік пацієнта, чоловіча стать і високий зріст.

? Чи часто трапляється ДПН і чим вона себе виявляє?

Загалом частота розвитку ДПН у хворих на ЦД 1 типу становить 13-54%, у пацієнтів із ЦД 2 типу – 17-45%. Відповідно до даних різних світових епідеміологічних досліджень, це ускладнення може супроводжувати від 5 до 100% випадків діабету.

? Чи існують діагностичні критерії ДПН?

Для діагностики дистальної ДПН можна використовувати критерії P.J. Dyck і співавт. (1993). Вони передбачають: 1) наявність ЦД; 2) наявність тривалої хронічної гіперглікемії; 3) ознаки дистальної симетричної, переважно сенсорної, полінейропатії, найбільш виражені в нижніх кінцівках; 4) виключення інших причин полінейропатії; 5) ознаки інших ускладнень ЦД (ретинопатії, нефропатії). Критерії 2 та 5 не є обов'язковими, але підвищують імовірність діагнозу ДПН.

? Якою є мета лікування ДПН і які основні препарати застосовують із цією метою?

Терапія ДПН передбачає кілька напрямів, зокрема лікування і профілактику причин болю, усунення больового синдрому, покращення фізичного та психологічного стану, підвищення якості життя. З цією метою застосовують низку препаратів, у т. ч. трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиконвульсанти, нуклеотиди та вітаміни. Однак слід зазначити, що трициклічні антидепресанти характеризуються великою кількістю побічних ефектів.

Наші очікування від терапії нуклеотидами включають покращення дозрівання та регенерації аксонів і мієлінової оболонки, що супроводжується усуненням симптомів ДПН (біль, парестезії, розлади чутливості тощо). Натомість від вітамінних комплексів очікування інші; зокрема, є дані, що додавання вітамінів групи В до лікування нестероїдними протизапальними препаратами дозволяє зменшити дозу останніх і посилити анальгезію. Таким чином, нуклеотидна терапія є патогенетичним лікуванням, а вітаміни групи В – лише симптоматичним. Кокранівський огляд застосування вітамінів групи В у лікуванні периферійної нейропатії показав, що, хоча в невеликих дослідженнях ці засоби демонструють певні переваги, наразі недостатньо доказів для того, щоб остаточно стверджувати про їх сприятливий або шкідливий ефект (Ang C.D. et al., 2008).



Як експерт-ендокринолог проблему розглянула **завідувач кафедри ендокринології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Наталія Олегівна Перцева**.

? Чи є стандартизоване визначення ДПН?

У 2010 р. Торонтський консенсус із ДПН ухвалив таке визначення: «Типова ДПН являє собою симетричну, залежну від довжини нерва сенсомоторну полінейропатію, яка є наслідком метаболічних та мікроваскулярних змін у результаті впливу хронічної гіперглікемії та чинників кардіоваскулярного ризику» (Tesfaye S. et al., 2010).

? Яка форма ДПН непокоїть вас найбільше?

Безсумнівно, больова. Больова форма ДПН домінує в структурі цього ускладнення, уражаючи приблизно 1/3-1/5 частину пацієнтів, і характеризується значним негативним впливом на якість їхнього життя (Abbott C.A. et al., 2011). Заніміння та м'язова слабкість непокоїть пацієнтів значно менше. В окремих випадках ДПН може бути безсимптомною, що призводить до пізньої діагностики та несвочасного початку лікування.

Продовження на стор. 14.

Невропатолог та ендокринолог для пацієнта з діабетичною нейропатією: конфлікт інтересів чи доцільна співпраця?

Продовження. Початок на стор. 13.

? Якими є основні характеристики болю при ДПН? Відповідно до класичних уявлень, біль при ДПН є стійким і пекучим, зазвичай посилюється вночі, прогресує від дистальних до проксимальних ділянок кінцівок, часто має локалізацію за типом рукавичок та шарпеток або панчіх (Javed S. et al., 2014). Якщо говорити про типи болю, то при ДПН має місце нейропатичний біль, що є безпосереднім наслідком ураження нервової системи. У зв'язку із цим усунення нейропатичного болю має ґрунтуватися не на безпосередньому знеболенні, а на відновленні периферійних нервів, передусім за допомогою нуклеотидних препаратів, як-от Келтікан («Феррер Інтернаціональ», Іспанія). Нейрорегенераторні ефекти нуклеотидів допомагають позбутися болю. З огляду на обмежений доступ до габапентину та прегабіліну, а також на значну кількість побічних ефектів, які мають антидепресантні й антипсихотичні засоби, ця можливість надзвичайно важлива для хворих на ДПН.

? Чи маєте Ви власний клінічний досвід застосування Келтікану?

Зазвичай я застосовую Келтікан як базисний препарат у комплексному лікуванні ДПН. У пацієнтів, які пройшли терапію Келтіканом, ми спостерігаємо регрес клінічної симптоматики, передусім зменшення інтенсивності больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою, що супроводжується покращенням якості життя.

 До яких метаболічних шляхів потрапляють і до яких біохімічних реакцій долучаються нуклеотиди?

Передусім піримідинові нуклеотиди беруть участь у синтезі фосфоліпідів і сфінголіпідів – головних

компонентів нейрональних мембран та мієлінової оболонки. Крім участі у транскрипції та трансляції генома, уридин та цитидин задіяні в перенесенні енергії, потрібної для утворення хімічних зв'язків; у нейротрансмісії, внутрішньоклітинному передаванні інформації тощо (Voet D. et al., 2008).

? Скільки має тривати терапія нуклеотидами при ДПН?

Як уже зазначав професор М.М. Орос, швидкість відновлення нервового волокна становить близько 1 мм/добу. Тож якщо треба відновити периферійне нерве волокно та, відповідно, знизити симптоматику ДПН, призначають Келтікан протягом тривалого періоду. Плацебоконтрольовані дослідження *in vivo* показують, що 40-денне застосування нуклеотидів забезпечує значне збільшення швидкості провідності нервового імпульсу (на 24% порівняно з контрольною групою, де не вживалися ці засоби), а 60-денне – значне збільшення площі поперечного перерізу аксона та товщини мієлінової оболонки (на 27 і 28% відповідно). Підтверджено також, що на тлі прийому Келтікану зростає довжина аксонів і дендритів нейрона (Wattig B. et al., 1991; 1992).

Зазвичай у своїй практиці я призначаю терапію Келтіканом тривалістю 90 днів.

? І вітаміни групи В, і нуклеотиди часто застосовуються у лікуванні ДПН. Чи є ці препарати взаємозамінними?

Безумовно, ні. Ці групи препаратів мають різні механізми дії та різні ефекти. В експериментальних дослідженнях показано, що застосування нуклеотидів упродовж 60 днів веде до збільшення довжини й об'єму нервового волокна, товщини мієлінової оболонки, розміру аксона (Wattig B. et al., 2002). Для вітамінів групи В подібного впливу на структурні параметри

нерва не зафіксовано. Тому для кожної з цих груп препаратів визначені свої показання, а про взаємозамінність не може бути й мови.

? Яка відповідь на лікування спостерігається в клінічних дослідженнях нуклеотидів?

Наявні натепер дослідження демонструють відмінну ефективність нуклеотидних препаратів у відновленні периферійних нервів. Так, L.B. Seck і співавт. (2015) провели обстеження 75 пацієнтів із ДПН, яким протягом 90 днів призначався препарат нуклеотидів. За даними електроміографії, цей курс лікування забезпечив статистично достовірне зростання швидкості проведення по чутливих нервах. Автори зазначили, що терапія нуклеотидами прекрасно переносилася.

Отже, ДПН є найпоширенішим ускладненням ЦД, лікування якого передбачає комплексне застосування багатьох препаратів різного спрямування. Важливу роль у регенерації периферійних нервів відіграють піримідинові нуклеотиди цитидин та уридин, що належать до складу препарату Келтікан («Феррер Інтернаціональ», Іспанія). Тривале застосування Келтікану сприяє відновленню мієлінової оболонки, відростків нейронів, збільшенню площі перерізу нерва, пришвидшенню проведення нервового імпульсу.

Для пацієнта із захворюванням, що перебуває на межі компетенції лікарів різних спеціальностей, надзвичайно важливо отримати профільну консультацію кожного з них. У світовій медицині вже давно акцентується на необхідності ведення більшості хворих мультидисциплінарною командою медиків. Так, пацієнт із ДПН потребує тісної співпраці ендокринолога й невропатолога. Завданням першого є передусім встановлення та дотримання ідеального глікемічного контролю, а завданням другого – забезпечення оптимальної нейропротекції та нейрорегенерації з метою усунення чи запобігання прогресуванню цього ускладнення.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

UA/CYTI/0919/0017

За сприяння ТОВ «Такеда Україна».



З Днем
фармацевтичного
працівника!

Розділяємо з вами турботу про здоров'я пацієнтів.
Вдячні за вашу сумлінну роботу, яка є невід'ємною
та важливою частиною лікувального процесу.
Бажаємо міцного здоров'я, сил та наснаги!

UA/TAK/0919/0037

З найтеплішими побажаннями, колектив
біофарматеvтичної компанії Takeda



Міністерство охорони здоров'я України
 Національна академія медичних наук України
 ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

31-2
ЖОВТНЯ Листопада
2019 року



Академія Інсульту
 НАУКОВО-ОСВІТНІЙ ФОРУМ

м. Київ
 вул.
 Дорогожицька, 8
UBI
 конференц-центр

**Спеціалізований
 науково-освітній форум**

«АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ – 2019»

Партнери


 Генеральний інформаційний партнер:


 Інформаційні партнери:





 Advanced Medical Nutrition




 Близько до людей




 Генеральний інформаційний партнер:


 Інформаційні партнери:




 Innovation for patients care


 Най-кращий вітамінний завод




 Інформаційні партнери:


 Інформаційні партнери:


 Інформаційні партнери:


 Здоров'я України


 ПРАКТИЧНИЙ


 Практична


 НЕЙРО NEWS


 Інформаційні партнери:

Основні питання форуму

- Епідеміологія та фактори ризику розвитку інсульту та судинно-мозкових захворювань в світі та в Україні
- Стандарти лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання

- Сучасні нейрохірургічні та ендovasкулярні методи лікування
- Первинна та вторинна профілактика інсульту та судинно-мозкових захворювань
- Реабілітація та експертиза хворих з судинно-мозковими захворюваннями

- Організація медичної допомоги пацієнтам з інсультом та індикатори якості
- Медико-соціальні проблеми хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання

Організатор форуму:



Запрошуємо всіх, кого цікавлять питання лікування, профілактики та реабілітації пацієнтів із судинно-мозковими захворюваннями, прийняти участь у роботі форуму!

www.uabi.org.ua

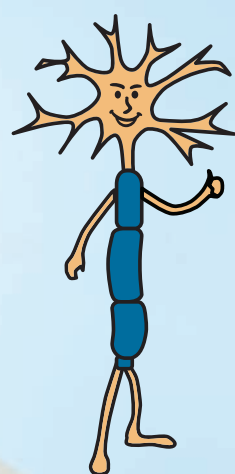
Регістрація на сайті!



Науковий форум
 «Академія Інсульту – 2019»
 проводиться згідно
 Реєстру з'їздів, конгресів,
 симпозіумів, науково-практичних
 конференцій, затвердженого
 МОЗ і НАМН України



Організатор:
 Тел. (067) 463-56-61. Ел. адреса: mgulyayeva@gmail.com • Подання тез для публікації ДО 25 ВЕРЕСНЯ 2019 року



КЕЛТІКАН

той, що сприяє ВІДНОВЛЕННЮ^{*,1-3}

- Стимулює регенерацію мієлінової оболонки¹⁻³
- Сприяє відновленню 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 церамідами для утворення церебозидів і фосфатидних кислот, які є основою сфінгомеліну і гліцерофосфоліпідів. Сфінгомелін і гліцерофосфоліпід 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 невротії кістково-суглобового (такі як ішіас, радикуліт), метаболічного (такі як діабетична, алкогільна 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 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

