

# Пиримидиновые нуклеотиды: точки приложения в практике врача-невролога

По итогам Всеукраинской конференции неврологов, г. Трускавец

**Недавно на фармацевтическом рынке Украины был представлен препарат Келтикан (комбинация пиримидиновых нуклеотидов), в 1 капсуле которого содержится 5 мг цитидина-5-динатрия монофосфата; уридина-5-тринатрия трифосфата, уридина-5-динатрия дифосфата и уридина-5-динатрия монофосфата суммарно 3 мг (что эквивалентно 1,330 мг уридина). Активность Келтикана обеспечивается фосфатными группами, которые необходимы для образования цереброзидов и фосфатидных кислот, являющихся основой сфингомиелина и глицерофосфолипидов – основных компонентов миелиновой оболочки нервных волокон. Препарат показан к применению для лечения невропатий костно-суставного (ишиаса, радикулита), метаболического (диабетической, алкогольной полинейропатии), инфекционного (опоясывающего лишая) происхождения, невралгии тройничного и лицевого нерва, межреберной невралгии и люмбагии.**

Практические аспекты, перспективы и возможности применения препарата Келтикан обсуждались в рамках Всеукраинской конференции неврологов, проходившей 24-26 февраля в отеле «Риксос Прикарпатье» (г. Трускавец).

На аспектах дифференцированного подхода к терапии дорсалгии остановилась заведующая кафедрой рефлексотерапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Ольга Григорьевна Морозова.

– В Украине вертеброгенные болевые синдромы среди патологий, сопровождающихся временной утратой трудоспособности, занимают 2-е место, а в структуре заболеваний периферической нервной системы, приводящих к временной нетрудоспособности, их доля составляет 80% (П.В. Волошин, Т.С. Мищенко, 2010). По данным различных авторов (В.В. Алексеев, Н.Н. Яхно, 2003; В.П. Губенко, 2004; О.В. Воробьева, 2005; О.Е. Коваленко, 2008), как минимум один эпизод неспецифической мышечно-скелетной боли в течение жизни наблюдается у 60-85% населения, у 20% боль имеет хронический характер.

Данная проблема актуальна не только в нашей стране, но и во всем мире: 2000-2010 гг. были объявлены экспертами ВОЗ декадой костно-суставных болезней, а боль в спине и мышечно-скелетные нарушения включены в перечень 5 приоритетных направлений.

Согласно МКБ-10 к дорсалгиям относят болевые синдромы, связанные с формированием триггерных точек в мышцах и фасциях спины. Под миофасциальной дисфункцией (МФД) подразумевают нарушение функции мышцы, возникающее вследствие ее перегрузки и проявляющееся мышечным спазмом, наличием в напряженных мышцах болезненных мышечных уплотнений (локальных мышечных гипертонусов, триггерных точек). Это синдром, связанный с возникновением тонического напряжения мышц (мышечного защитного спазма) в ответ на болевую импульсацию.

Среди триггерных точек выделяют активные (болезненны постоянно) и латентные (сопровождаются болью при пальпации, однако могут быть причиной ограничения движений в течение многих лет после травмы, периодически вызывая боль при незначительном перерастяжении, перегрузке или переохлаждении мышц).

Рефлекторные мышечно-тонические синдромы (РМТС) любой локализации развиваются на фоне нарушений

биомеханики со стороны всех отделов позвоночного столба и сопровождаются нарушением двигательного паттерна. Независимо от локализации РМТС обязательными являются биомеханическая коррекция позвоночника и создание нового динамического стереотипа и мышечной симметризации, поскольку развитие неврологических нарушений связано в первую очередь не с дегенеративно-дистрофическими изменениями, а с нарушениями биомеханики.

Комплексный подход к лечению подобных нарушений предусматривает создание условий, способствующих снижению интенсивности болевого синдрома, уменьшению нагрузки на опорно-двигательный аппарат; назначение медикаментозной терапии (нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетиков, миорелаксантов, транквилизаторов, антидепрессантов, хондропротекторов, препаратов, улучшающих микроциркуляцию, и других средств для купирования болевого синдрома и воздействия на метаболические процессы в мышцах); проведение медикаментозных блокад; использование методов физиотерапии, рефлексотерапии, акупунктуры, мануальной терапии, лечебной физкультуры.

Препаратом с доказанной эффективностью в лечении периферической невропатии, обусловленной дистрофическими дегенеративными повреждениями позвоночника, является Келтикан: по данным Horterer и соавт. (2010), при применении данного лекарственного средства наблюдается увеличение количества нервных волокон, а средняя скорость проведения импульса возрастает на 25%. Клиническая эффективность препарата проявляется в положительной динамике восстановления моторной функции (у 11% пациентов – уже на 2-й день терапии), уменьшением боли в состоянии покоя и при движении (на 2-й день терапии у 22 и 19% пациентов соответственно), наблюдается регресс неврологических симптомов (ограничения подвижности – у 16% больных, пребывания в вынужденной позе – у 24%, боли при воздействии на паравертебральные точки – у 17%).

Кроме того, при использовании Келтикана снижается потребность в НПВП.

В исследовании Horterer и соавт. (2010) после 2 нед терапии Келтиканом наблюдалась положительная динамика следующих показателей: боли при нагрузке (7,3 и 2,1), боли в состоянии покоя (6,2 и 1,3), ограничения подвижности (6,4 и 1,7), боли при давлении на паравертебральные точки (5,2 и 1,3), напряжения мышц (6,5 и 1,5).

В 2 исследованиях, проведенных в 1997-1999 гг. с участием 1662 врачей различных специальностей, изучалась эффективность препарата Келтикан в комплексной терапии у 2083 пациентов с повреждениями периферических нервов. Наиболее частыми дозировками при пероральном приеме препарата были следующие: 1 капсула 2 р/сут, 2 капсулы 2 р/сут, 1 капсула 3 р/сут. Курс лечения в большинстве случаев составлял 2-4 нед. Результаты оценены как «хорошие» и «очень хорошие» у 82% пациентов, почти у 2/3 больных терапия была признана экономически выгодной (ввиду уменьшения потребности в анальгетиках и НПВП, устранения необходимости в хирургическом вмешательстве, снижения частоты осложнений и значительного сокращения длительности периода нетрудоспособности).

Для лечения дорсалгий в острой фазе мы применяем следующую схему: лорноксикам (Ксефокам) в/м в дозе 8 мг 1-2 р/сут; для усиления анальгетического эффекта используется Келтикан (по 2 капсулы 2 р/сут) в качестве поддерживающей терапии – Нейробион (в/м по 1 ампуле в сутки до купирования острых симптомов, затем по 1 таблетке 3 р/сут курсом не менее 1 мес), для нормализации обменных процессов в мышцах – Актовегин в/в струйно 400 мг (7-10 дней), затем внутрь по 200 мг 2 р/сут курсом 1-3 мес.

При хроническом течении РМТС мы назначаем лорноксикам в дозе 8-16 мг внутрь, Нейробион по 1 таблетке 3 р/сут курсом не менее 1 мес, Келтикан по 1 капсуле 3 р/сут 1-2 мес, Актовегин внутрь по 200 мг 2 р/сут курсом 1-3 мес.

**Заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк** представила доклад, посвященный опыту применения препарата Келтикан у пациентов с невропатиями, обусловленными дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника.

– О медицинской и социальной значимости этого заболевания показательно свидетельствуют статистические данные: в общей структуре заболеваемости патология периферической нервной системы занимает 3-е место (5,8%), в структуре нервных заболеваний на ее долю приходится около 48%. По данным Н. Horterer и соавт. (2010), наиболее частыми причинами периферической невропатии (за исключением диабетической) являются люмбаго, ишиас и другие компрессионные синдромы.



О.Г. Морозова

Длительность восстановительного периода в случае подобных нарушений во многом определяется адекватностью проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий, в связи с чем расширение арсенала фармакологических средств для лечения данной патологии вызывает практический интерес у неврологов.

Согласно данным многих зарубежных авторов (Langford et al., 1980; Moses et al., 1982; Watting, 1991; Bruqera, 2005), в экспериментальных исследованиях было выявлено повышение потребности в нуклеотидах при поражении периферических нервов. Кроме того, применение нуклеотидов уридина трифосфата и цитидина монофосфата значительно ускоряет регенерацию после повреждения нервной ткани вследствие травматического воздействия, влияет на синтез пиримидиновой кислоты и миелиновых оболочек, а также на обменные процессы. Из-за дефицита ферментов нервные клетки не могут синтезировать данные нуклеотиды, поэтому в условиях повышенной потребности первоочередное значение приобретает экзогенное поступление пиримидиновых нуклеотидов с пищей и лекарственными средствами (Sjoberg, 1987; Gerbershaden, 1992).

Оригинальным препаратом, содержащим уридина трифосфат и цитидина монофосфат, является Келтикан (Nucomed), показанный для лечения нарушений периферической нервной системы.

Целью проведенного нами открытого контролируемого исследования являлось изучение эффективности и профиля безопасности препарата Келтикан у больных с периферическими невропатиями, обусловленными дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника.

В испытании принимали участие 20 пациентов с периферическими невропатиями (люмбаго, ишиасом, радикулопатией), обусловленными дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, находившихся на стационарном лечении; возраст больных составлял 25-65 лет, масса тела – 55-90 кг. Критериями исключения являлись возраст младше 25 и старше 65 лет; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, нефро- и гепатопатология; новообразования любого характера; переломы; раны с частичным или полным рассечением



нерва; бурсит, теносиновит; ревматоидний артрит, псоріаз, системна червона волчанка, подагра, амилоїдоз, хондрокальциноз; вагітність; прийом контрацептивів; сахарний діабет; гіпо- або гіпертиреоз; акромегалія; перебування на гемодіалізі; алкоголізм; гіповітаміноз В; наявність алергії на який-либод з компонентів препарату.

Методом випадкової вибірки пацієнти були розділені на 2 групи: в 1-й групі препарат Келтікан призначали по 1 капсулі 3 р/сут курсом 18 днів, во 2-й курс прийому Келтікана в дозі 1 капсула 3 р/сут складав 36 днів. С метою отримання об'єктивної оцінки ефективності препарату анальгетики, НПВП, кортикостероїди пацієнти не отримували. Оцінку ефективності здійснювали на 1, 3, 18, 33-й день (в 1-й групі) і 1, 6, 36, 50-й день (у пацієнтів 2-ї групи).

С метою документування отриманої інформації була розроблена карта клінічного моніторингу, характеризуюча стан пірамідної системи (двигальні, рефлекторні розлади), порушення чутливості. Характер і інтенсивність болю оцінювали з використанням шкали інтенсивності болю при невралгії. Положительна динаміка показувалася в 1-й групі спостерігалася вже на 3-й день терапії, достовірне зниження показували (інтенсивності, острої болю, жінки, ноючої болю, вираженості поверхневої болю по відношенню до глибокої) спостерігалася на 18-й день лікування, всіх показували – на 33-й день (на 1-й і 33-й день відповідно: інтенсивність болю –  $6,4 \pm 0,6$  і  $2,0 \pm 0,54$ ; острої болю –  $4,6 \pm 1,22$  і  $1,1 \pm 0,54$ ; жінки –  $4,5 \pm 1,24$  і  $1,5 \pm 0,87$ ; ноюча біль –  $5,2 \pm 0,82$  і  $1,9 \pm 0,50$ ; чутство болю –  $3,9 \pm 1,12$  і  $0,9 \pm 0,54$ ; гіперестезія –  $4,3 \pm 0,88$  і  $2,0 \pm 0,42$ ; неприємні відчуття –  $7,5 \pm 0,54$  і  $2,5 \pm 0,48$ ; вираженість поверхневої болю по відношенню до глибокої –  $5,5 \pm 0,70$  і  $1,4 \pm 0,52$ ).

У пацієнтів 2-ї групи достовірні зміни між показувалими (крім гіперестезії і неприємних відчуттів) відзначалися на 36-й день лікування; на 50-й день терапії достовірні зміни відзначалися по всім критеріям (исходний і показували на 50-й день відповідно: інтенсивність болю –  $6,2 \pm 0,75$  і  $1,1 \pm 0,31$ ; острої болю –  $4,4 \pm 1,05$  і  $1,0 \pm 0,10$ ; жінки –  $2,9 \pm 1,16$  і  $1,0 \pm 0,10$ ; ноюча біль –  $7,0 \pm 0,86$  і  $1,2 \pm 0,33$ ; чутство болю –  $5,9 \pm 1,23$  і  $0,2 \pm 0,20$ ; гіперестезія –  $2,6 \pm 0,75$  і  $1,3 \pm 1,30$ ; зуд –  $0,7 \pm 0,60$  і  $0,2 \pm 0,20$ ; неприємні відчуття –  $7,7 \pm 0,86$  і  $1,6 \pm 0,43$ ; вираженість поверхневої болю по відношенню до глибокої –  $6,9 \pm 0,71$  і  $1,1 \pm 0,31$ ).

Дослідження завершили всі пацієнти, аналіз отриманих даних свідчить про хороше профілю безпеки препарату Келтікан (побічних ефектів, пов'язаних з його прийомом, виявлено не було) і високою комплаєнсом пацієнтів (коефіцієнт приверженості до лікування склав 1,0).

Результати дослідження свідчать про статистично значимий позитивний вплив і вираженій безболісній дії при використанні препарату Келтікан для лікування пацієнтів з периферичними невралгіями, пов'язаними з дистрофічно-дегенеративними змінами хребця.

Обидва запропоновані терапевтичні режими характеризувалися ефективністю і безпекою, однак 36-денний курс застосування Келтікана (по 1 капсулі 3 р/сут) супроводжувався більш вираженим анальгетичним ефектом.

Підготувала **Ольга Радучи**



## НОВОСТИ

### Идентифицированы генетические варианты преэклампсии

Согласно результатам нового исследования, у женщин с аутоиммунными расстройствами были выявлены дефекты генов, обуславливающие развитие преэклампсии, в том числе «поломки» генов, кодирующих комплементрегулирующие белки (КРБ).

Известно, что у беременных с аутоиммунными заболеваниями наблюдается более высокий риск развития преэклампсии, а также задержки роста плода, плацентарной недостаточности, невынашивания беременности. Предполагаемой причиной этого является генетическая предрасположенность.

22 марта в PLoS Medicine были опубликованы результаты нового исследования, объединившего усилия ученых из США, Великобритании и Франции. Целью его являлось подтверждение/опровержение гипотезы о взаимосвязи КРБ и плацентарной дисфункции, базирующейся на результатах, полученных в исследованиях на мышах и у людей.

Анатомической основой преэклампсии, сопровождающейся высоким артериальным давлением и повышенным уровнем белка в моче после 20 нед беременности, является нарушение развития плаценты. Маточные спиральные артерии не способны расширяться и остаются низкотоничными, не обеспечивая адекватную оксигенацию. Компенсаторное высвобождение плацентарных ангиогенных факторов вызывает развитие гипертензии и протеинурии.

В проспективное исследование вошли 250 беременных с системной красной волчанкой и/или антифосфолипидным синдромом. У 30 женщин из этой группы была выявлена преэклампсия, у 10 пациенток была диагностирована преэклампсия при предыдущей беременности (для сравнения: преэклампсия встречается в среднем у 4-5% беременных).

Оценивали 3 генов кодирования для КРБ: фактор комплемента I (CFI), мембранный белок кофактора (MCP) и фактор комплемента H (CFH). У 7 (18%) из этих 40 пациенток с преэклампсией в анамнезе были мутации в I из генов КРБ: у 4 пациенток – мутации MCP, у 2 – мутации CFI и у 1 – мутация CFH. Для сравнения анализ ДНК был выполнен у 34 женщин из контрольной группы без преэклампсии (у 15 пациенток с системной красной волчанкой и/или антифосфолипидным синдромом и у 19 здоровых пациенток из контрольной группы, соответствующих по возрасту и этнической принадлежности). Ни в одном из 3 оцениваемых генов мутаций не выявлено; различие по сравнению с группой преэклампсии статистически достоверно – 18 против 0%.

Экстраполировав результаты своего исследования на общую популяцию, ученые проанализировали эти 3 гена в отдельной популяции без аутоиммунных заболеваний (59 пациенток с преэклампсией и 143 здоровых женщин). У 5 пациенток с преэклампсией наблюдалась мутация MCP, у 1 – мутация CFI. Никаких мутаций CFH обнаружено не было. Среди здоровых женщин 3 имели вариант MCP.

Авторы исследования считают, что «мутации или необычные варианты КРБ нередки у женщин, у которых развивается преэклампсия, что предположительно увеличивает риск болезни».

www.Abbott-Products.ru

## НЕВРОЛОГИЯ • ДАЙДЖЕСТ

### Найдена генетическая причина аутизма и эпилепсии

Ученые из Исследовательского центра CHUM в Канаде (CHUM Research Centre) выявили новый ген, нарушения работы которого вызывают развитие у человека аутизма и эпилепсии.

Первизивные расстройства развития, или так называемые расстройства аутистического спектра, включают группу из пяти заболеваний: хорошо известный аутизм, синдром Ретта, детское дезинтегративное расстройство, синдром Аспергера и неутонченное распространенное нарушение развития. Распространенность расстройств аутистического спектра в разных странах различается. Так, в Канаде распространенность первизивных расстройств составляет 60-70 случаев на 10 тыс. населения, 10 случаев приходится на детей. В Великобритании этот показатель составляет 90 случаев на 10 тыс. населения.

Различные формы аутистических расстройств обычно имеют генетическое происхождение, при этом приблизительно половина больных аутизмом страдают эпилепсией. Причина одновременного возникновения этих заболеваний до настоящего времени оставалась неизвестной. Выделяют несколько видов эпилептических припадков и синдромов. Распространенность эпилепсии в Канаде составляет 85 случаев на 10 тыс. населения.

Взаимосвязь нейронов друг с другом обеспечивают особые химические вещества – нейротрансмиттеры, которые передаются от клетки к клетке в составе так называемых синаптических пузырьков. Ключевую роль при формировании мембран синаптических пузырьков играют гены белков синапсинов. Несмотря на то что ранее было установлено значение мутаций других генов, белковые продукты которых также участвуют в формировании и функционировании синапсов, в предыдущих исследованиях не было установлено значение этого механизма в развитии эпилепсии у людей.

Результаты нового исследования были недавно опубликованы в онлайн-журнале Human Molecular Genetics. Они раскрывают наиболее распространенную причину возникновения эпилепсии и аутизма и позволяют улучшить патофизиологические представления о механизмах развития этих пагубных заболеваний, при которых значительно нарушается развитие головного мозга. Результаты исследования будут также использованы при создании новых стратегий лечения данной категории больных.

Группа ученых под руководством профессора неврологической кафедры медицинского факультета Университета Монреаля (Канада) Патрика Коссетта обнаружила серьезную мутацию гена синапсина SYN1 при обследовании членов большой франко-канадской семьи, в которой многие страдают эпилепсией, а некоторые – и аутизмом. Результаты этого исследования также включают результаты генетического обследования двух групп жителей Квебека, в ходе которого были обнаружены и другие мутации гена SYN1 среди тех, кто страдает аутизмом, а также эпилепсией и аутизмом одновременно. Распространенность мутации гена SYN1 составила 1 и 3,5% соответственно. У носителей нескольких мутаций гена одновременно развивались оба заболевания.

«Результаты исследования впервые подтверждают значение мутаций гена SYN1 в развитии аутизма и эпилепсии. Они также свидетельствуют в поддержку гипотезы, что причиной развития этих заболеваний является мутация, которая приводит к нарушению регуляции работы синапсов. До настоящего момента ни одно генетическое исследование, проведенное с участием человека, не дало подобных результатов», – заключает профессор Коссетт.

www.cbio.ru

### Статины и возможный риск внутримозгового кровоизлияния

Статины широко применяются для первичной и вторичной профилактики ишемических сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, их использование редко бывает связано с серьезными побочными эффектами. Однако результаты недавнего исследования позволили предположить, что применение статинов может вызывать повышенный риск возникновения внутримозгового кровоизлияния.

Цель данного исследования состояла в том, чтобы определить, перевешивает ли потенциальное отрицательное воздействие польза при профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у больных с более высоким исходным риском развития внутримозгового кровоизлияния в случае наличия эпизода такого кровоизлияния в анамнезе.

Используя математическую модель Маркова, ученые оценивали влияние статинов на продолжительность жизни, измеряемую как отношение количества лет продленной жизни к ее качеству (QALY – quality adjusted life years), у больных с внутримозговым кровоизлиянием в анамнезе по ряду клинических параметров, таких как локализация кровоизлияния (глубокое против лобарного), цереброваскулярный и сердечно-сосудистый ишемические риски, связанные с использованием статинов.

Для многих клинических параметров в широком диапазоне значений отказ от применения статинов был связан с лучшими результатами, особенно у выживших пациентов с лобарным внутримозговым кровоизлиянием, которые находятся в группе наибольшего риска рецидива внутримозгового кровоизлияния. В сравнении с больными, использовавшими статины, среди отказавшихся от приема этих препаратов было обнаружено преимущество в 2,2 QALY у выживших пациентов с лобарным внутримозговым кровоизлиянием без сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Пользу от лечения статинами могут получить больные с лобарным внутримозговым кровоизлиянием и сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе, у которых ежегодный риск рецидива инфаркта миокарда выше 90%. Для пациентов с глубоким внутримозговым кровоизлиянием в анамнезе отказ от применения статинов для первичной и вторичной профилактики также имел лучший исход.

Авторы исследования считают, что больным, перенесшим внутримозговое кровоизлияние, в особенности при кровоизлиянии в белое вещество одной из долей полушарий, следует избегать терапии статинами.

Westover M.B., Bianchi M.T., Eckman M.H., Greenberg S.M. Arch Neurol. 2011 Jan 10.