

Пиримидиновые нуклеотиды: физиологическая роль и перспективы применения в лечении заболеваний периферической нервной системы

По материалам XV Международной конференции «Основные направления фармакотерапии в неврологии» (24-26 апреля, г. Судак, АР Крым)

Несмотря на новые научные достижения, травмы и заболевания периферических нервов остаются актуальной проблемой современной неврологии. К основным причинам периферической нейропатии относятся компрессионные синдромы, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, системные воспалительные заболевания, инфекции и генетическая патология. Периферическая нейропатия характеризуется потерей миелиновой оболочки нервных волокон и повреждением аксонов, что приводит к нарушению передачи нервных импульсов и развитию сенсорных и двигательных симптомов соответственно локализации патологического очага. Восстановление структурной целостности и функции нервных волокон – сложная задача, которая требует комплексного подхода. В последние годы исследователи говорят о важной роли особого класса биомолекул – нуклеотидов – в регенерации периферических нервов. В рамках сателлитного симпозиума «Заболевания периферической нервной системы», организованного компанией «Такеда», с докладом «Роль нуклеотидов в регенерации периферических нервов» выступила Kerstin Novak (Германия).



– Нуклеотиды – сложные эндогенные биомолекулы – эфиры нуклеозидов и фосфорных кислот. Нуклеозиды являются N-гликозидами, содержащими гетероциклический фрагмент (нуклеиновое основание), связанный через атом азота с C-1 атомом остатка сахара. Номенклатура нуклеотидов базируется на названиях 5 нуклеиновых оснований, которые, в свою очередь, делятся на пурины (аденин и гуанин) и пиримидины (цитозин, урацил и тимин). Большинство природных нуклеотидов по химической структуре являются β-N-гликозидами пуринов или пиримидинов и пентоз – D-рибозы или D2-деоксирибозы. В зависимости от структуры пентозы различают рибонуклеотиды и дезоксирибонуклеотиды, которые являются мономерами молекул сложных биологических полимеров (полинуклеотидов) – соответственно РНК или ДНК

Физиологическую роль нуклеотидов трудно переоценить. Как известно, нуклеотиды в составе макромолекул ДНК и РНК составляют пятибуквенный код биосинтеза белков. Моноэфир аденозина и триполифосфорной кислоты – аденозинтрифосфат (АТФ) – является универсальной энергетической субстанцией, «топливом» для всех процессов, происходящих в организме. Кроме того, нуклеотиды являются структурными компонентами коэнзимов и, таким образом, вовлечены во многие метаболические процессы в организме.

Не все нуклеотиды обладают свойствами стимуляторов нейрорегенерации. Результаты экспериментальных исследований говорят о том, что из всех известных нуклеотидов наибольшее значение для процессов восстановления структуры нервных волокон имеют фосфаты уридина и цитидина – уридинтрифосфат (УТФ) и цитидинмонофосфат (ЦМФ). Известны два механизма, посредством которых эти нуклеотиды участвуют в восстановлении периферических нервов. Во-первых, как структурные компоненты ДНК и РНК они обеспечивают синтез белков, в том числе гликопротеинов для построения миелиновых оболочек нервов. Во-вторых, УТФ и ЦМФ стимулируют синтез фосфолипидов и гликолипидов в составе коэнзимов. В некоторых исследованиях на культурах нейронов показано, что поврежденные нервные клетки больше всего нуждаются в этих нуклеотидах и могут потреблять большие их количества. Кроме того, на фоне экспозиции нуклеотидов нейроны начинают усиленно вырабатывать протеины и липиды. К настоящему времени накоплен солидный багаж экспериментальных и клинических исследований, которые демонстрируют эффекты пиримидиновых нуклеотидов *in vivo* и возможности их применения в комплексной терапии многих заболеваний периферических нервов.

В экспериментальном исследовании В. Wättig и соавт. (1991) нуклеотиды вводили крысам с травматическим повреждением периферических нервов. Через

60 дней отмечали статистически достоверный прирост на 27% толщины аксонов поврежденных нервных волокон и на 28% толщины миелиновой оболочки по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе животных ($p < 0,01$). Через 40 дней скорость проведения афферентного нервного импульса также достоверно выросла у крыс, которым вводили нуклеотиды, по сравнению с грызунами контрольной группы (+24%; $p < 0,01$).

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании С. Liebau и соавт. (2003) с участием 80 пациентов, которые жаловались на сильную боль в нижней части спины, введение УТФ уже с первых суток облегчало боль в среднем на 17,9 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с -10,1 мм в группе плацебо ($p \leq 0,05$) (рис. 1). Интересно, что УТФ оказывает столь выраженный обезболивающий эффект, не будучи анальгетиком.

Существует опыт применения нуклеотидов в нейрохирургической практике. В проспективном наблюдательном исследовании U. Ruckert и соавт. (2009) участвовали 123 пациента с дискогенным болевым синдромом после операции нуклеотомии. На 3-й неделе терапии с применением нуклеотидов отмечалось не только достоверное уменьшение болевой перцепции по ВАШ, но и улучшение качества жизни больных по опроснику QLQ-C30 (рис. 2). Отличия от результатов в группе плацебо в обоих случаях были высокодостоверными ($p \leq 0,001$). В этом исследовании также была отмечена хорошая переносимость терапии нуклеотидами.

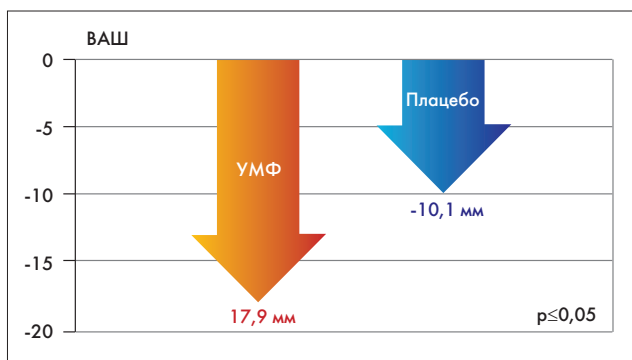


Рис. 1. Статистически достоверное облегчение люмбагии по ВАШ уже с 1-х суток применения УМФ

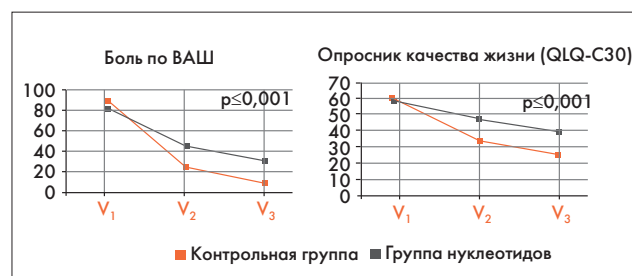


Рис. 2. Статистически достоверное облегчение дискогенной боли в спине и улучшение качества жизни пациентов после нуклеотомии, получавших терапию нуклеотидами

Область перспективного клинического применения нуклеотидов не ограничивается дискогенной и радикулярной болью в спине. Препараты УТФ и ЦМФ изучались в терапии тригеминальной и постгерпетической невралгии, алкогольной и диабетической полинейропатии, пареза лицевого нерва, туннельных болевых синдромов и других состояний, связанных с поражением периферических нервов.

В открытом исследовании D. Muller и соавт. (2002) 40 пациентов с болевой формой диабетической полинейропатии получали препарат пиримидиновых нуклеотидов Келтикан по 2 капсулы 2 р/день в течение 3 мес. До и после курса лечения оценивались выраженность симптомов нейропатии по шкале NDS (Neuropathy Disability Score), скорость проведения импульса по n. suralis и n. peroneus, а также субъективное ощущение боли по ВАШ. В результате наблюдалась тенденция к улучшению по всем параметрам оценки. Различия скорости проведения сенсорных импульсов по n. suralis и интенсивности боли по ВАШ до и после лечения достигли статистической достоверности.



В рамках сателлитного симпозиума заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Л.А. Дзяк представила результаты собственного клинического исследования, в котором препарат Келтикан оказывал выраженный анальгетический эффект у пациентов с периферическими нейропатиями, устраняя и другие неприятные ощущения: зуд кожи, жжение, гиперчувствительность.

Таким образом, нуклеотиды УТФ и ЦМФ (компоненты препарата Келтикан, «Такеда») играют важную роль в процессах регенерации периферических нервов. Механизмы их действия хорошо известны: они стимулируют синтез протеинов и липидов, помогая восстанавливать поврежденные структуры нервного волокна – аксоны и миелиновую оболочку. Поврежденные нервы могут регенерировать и без вмешательства, но дополнительное введение препаратов нуклеотидов ускоряет этот процесс, что подтверждается результатами экспериментальных и клинических исследований. Кроме того, не являясь анальгетиками, нуклеотиды оказывают выраженный обезболивающий эффект. К преимуществам нуклеотидов как лекарственных средств следует отнести очень хорошую переносимость и отсутствие взаимодействий с другими препаратами. В настоящее время нуклеотиды остаются единственными известными веществами, которые влияют непосредственно на поврежденные структуры нервных волокон.

Подготовил Дмитрий Молчанов