

# Применение уридина\* в фармакологической терапии периферических осложнений диабета

**Патент США № 5 190 948**
**Дата патента: 2 марта 1993 г.**
**Авторы изобретения: М. Матерацци, В. Полити,  
Дж. Ди Стацио, Дж. Де Лука (г. Рим, Италия)**
**Предпосылки к созданию изобретения**
**1. Область изобретения**

Настоящее изобретение относится к новому терапевтическому применению уридина при периферических осложнениях сахарного диабета (СД).

**2. Описание состояния вопроса**

Уридин является известным эндогенным соединением и изучался ранее в качестве фармакологического средства в различных экспериментальных моделях, в том числе не связанных между собой. Было продемонстрировано, что цитидин и уридин способны продлевать функциональное выживание изолированного мозга кошки. В других исследованиях были обнаружены важные противосудорожные свойства уридина. Недавно было предложено использовать уридин как вещество, способствующее засыпанию, в качестве стимулятора натрийуретической системы почек, а также как дофаминергический модулятор в центральной нервной системе. Кроме того, во всех классических работах по биохимии указывается, что уридин является важнейшим внутриклеточным переносчиком глюкозы и гликоген может образовываться только при вмешательстве уридина.

Было также установлено, что цитидин и уридин способны изменять нормальное потребление глюкозы у пациентов с циррозом, находящихся на инсулинотерапии. В исследованиях показано, что уридин повышает образование гликогена в мышцах и может проявлять антагонистическое действие в отношении некоторых эффектов гипогликемии, связанной с лечением инсулином.

К периферическим осложнениям СД относятся различные инвалидирующие состояния, такие как нейропатия, ретинопатия, ангиопатия и др., развивающиеся вследствие присутствия в крови высоких концентраций глюкозы, которая может пассивно проникать во все типы клеток, не имеющих специфических носителей.

Если глюкоза внутри клетки превышает уровень энергетических потребностей и при этом не откладывается в виде полисахаридов, она может повреждать клетку вследствие того, что метаболизируется до фруктозы и сорбитола (сахаров, которые трудно выводятся из клетки и поэтому могут вызывать ее отек и потерю функциональной активности) и может вступать в реакцию с белками и нуклеиновыми кислотами, что становится причиной одной из форм клеточного старения.

Для уменьшения периферической симптоматики СД предлагалось использовать ряд препаратов. Путем ингибирования фермента альдозоредуктазы эти препараты препятствуют превращению глюкозы в сорбитол, что уменьшает повреждение клеток, вызванное клеточным отеком (Annual Reports in Medicinal Chemistry 19, 169-177, 1984). В краткосрочных клинических исследованиях данные соединения продемонстрировали свою полезность в противодействии диабетическим нейропатиям (Lancet II, 758-762, 1983; New England Journal of Medicine 316, 599-606, 1987). В то же время эти синтетические производные не лишены побочных эффектов, которые могут препятствовать их длительному применению, так как пациенты с СД теоретически должны получать лечение пожизненно. Таким образом, существует потребность в поиске физиологических соединений, в которых высокая эффективность

сочеталась бы с отсутствием тяжелых побочных эффектов.

**Краткое изложение изобретения**

В ходе проведенного исследования установлено, что уридин обладает вышеописанными свойствами и может быть использован для уменьшения периферической симптоматики СД, не вызывая каких-либо побочных эффектов даже в случае длительного лечения; это открытие и стало предметом настоящего изобретения. Следовательно, уридин может назначаться больным СД в качестве фармакологической терапии периферических осложнений

заболевания, таких как нейропатия, ретинопатия и ангиопатия.

Считается, что уридин, будучи способным легко проникать в клетки, может способствовать отложению внутриклеточной глюкозы в форме гликогена.

С целью оценить на экспериментальном уровне влияние уридина на периферические симптомы СД было проведено следующее исследование.

**Модель исследования**

В исследовании приняли участие 40 больных СД (25 мужчин и 15 женщин) в возрасте 48,5±3,4 года. Критериями включения

были длительность анамнеза СД не менее 5 лет; замедление двигательной и чувствительной проводимости по крайней мере по одному периферическому нерву; персистирующая боль в нижних конечностях; снижение порога вибрационной чувствительности.

После 2-недельного периода «вымывания», на протяжении которого отменялись все фармакологические препараты, которые могли влиять на изучаемые параметры, пациентов случайным образом разделили на две группы: первая группа получала 300 мг уридина 3 р/сут, вторая — такие же по виду капсулы, содержащие плацебо. Ни пациенты, ни врачи не знали о том, кто получал плацебо, а кто — уридин (двойное слепое исследование). Лечение продолжалось 180 дней без перерыва.

Клиническое и нейрофизиологическое обследование проводили на следующих этапах: на момент включения в исследование; после 2-недельного периода «вымывания» (до начала лечения); на 60, 120-й и 180-й день лечения; через 90 дней после приема последней дозы (контрольное обследование). Обследования включали проведение электрокардиографии (ЭКГ), общий анализ крови и мочи, определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в крови.

Статистический анализ проводили с помощью теста Стьюдента и двухстороннего дисперсионного анализа.

**Результаты**

Ни один из пациентов не прервал лечение из-за побочных эффектов, что указывает на оптимальный профиль переносимости уридина. Об этом также свидетельствует отсутствие статистически значимых различий между двумя группами по результатам анализа крови, мочи, ЭКГ и HbA<sub>1c</sub>.

Статистический анализ выявил различия между группами по скорости двигательной и чувствительной проводимости, которые становились значимыми на 120-й день терапии и оставались таковыми как на 180-й день лечения, так и через 90 дней по его окончании (табл. 1-5).

**Выводы**

Полученные результаты показали, что в группе пациентов с СД, получавших терапию уридином в течение 6 мес, этот препарат способен уменьшать выраженность осложнений диабета. Исследование имело двойной слепой дизайн, соответственно, эти данные подтверждены объективными методами. Таким образом, можно заключить, что уридин, предположительно посредством биосинтеза гликогена внутри клеток, уменьшает повреждение, вызываемое высокими уровнями глюкозы, и благодаря этому может использоваться в лечении периферических осложнений СД, таких как ретинопатия, ангиопатия и др.

Суточная доза уридина, принимаемого внутрь, может составлять от 500 до 2000 мг, при этом препарат может назначаться в обычных лекарственных формах.

Мы подаем заявку на следующее изобретение: «Метод фармакотерапии пациентов, страдающих периферической нейропатией, ретинопатией или периферической ангиопатией, обусловленными СД и являющимися его периферическими осложнениями, который состоит из перорального назначения таким пациентам фармацевтически эффективного количества уридина с целью уменьшения выраженности данных периферических осложнений при условии, что цитидин не назначается».

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

	Уридин	Плацебо	Тест Стьюдента	Дисперсионный анализ
На момент включения	38,1±1,8	38,4±2,3	н/з	н/з
До начала лечения	37,4±2,3	38,0±2,7	н/з	н/з
60-й день	37,7±2,2	38,1±2,4	н/з	н/з
120-й день	40,9±2,4	38,2±2,4	p<0,05	p<0,01
180-й день	43,5±1,9	38,6±2,4	p<0,01	p<0,001
Контрольное обследование	43,0±1,4	38,4±2,5	p<0,05	p<0,001

Примечание: н/з — статистически незначимо.

	Уридин	Плацебо	Тест Стьюдента	Дисперсионный анализ
На момент включения	34,9±2,1	35,3±2,4	н/з	н/з
До начала лечения	34,8±1,6	34,9±1,8	н/з	н/з
60-й день	35,7±1,8	35,5±1,9	н/з	н/з
120-й день	39,5±2,1	35,4±2,7	p<0,05	p<0,005
180-й день	42,2±1,6	35,8±1,7	p<0,0005	p<0,001
Контрольное обследование	41,3±1,1	35,3±2,1	p<0,001	p<0,001

Примечание: н/з — статистически незначимо.

	Уридин	Плацебо	Тест Стьюдента	Дисперсионный анализ
На момент включения	6,3±3,2	6,2±2,7	н/з	н/з
До начала лечения	6,1±2,6	6,1±2,4	н/з	н/з
60-й день	6,4±2,6	6,3±2,5	н/з	н/з
120-й день	7,4±2,8	6,4±2,2	н/з	p<0,01
180-й день	8,7±3,0	6,2±2,4	p<0,05	p<0,01
Контрольное обследование	8,5±3,1	6,1±2,2	p<0,05	p<0,01

Примечание: н/з — статистически незначимо.

	Уридин	Плацебо	Тест Стьюдента	Дисперсионный анализ
На момент включения	32,6±3,0	32,7±3,2	н/з	н/з
До начала лечения	32,8±2,0	33,0±2,5	н/з	н/з
60-й день	34,0±2,3	32,9±2,0	p<0,05	p<0,01
120-й день	37,2±2,2	33,4±2,6	p<0,005	p<0,001
180-й день	41,1±2,2	33,0±2,3	p<0,001	p<0,001
Контрольное обследование	40,1±1,7	33,2±2,2	p<0,005	p<0,001

Примечание: н/з — статистически незначимо.

	Уридин	Плацебо	Тест Стьюдента	Дисперсионный анализ
На момент включения	4,5±1,9	4,7±2,3	н/з	н/з
До начала лечения	4,4±1,8	4,8±2,4	н/з	н/з
60-й день	4,9±2,0	4,6±2,1	н/з	н/з
120-й день	5,9±2,0	4,7±1,9	н/з	p<0,01
180-й день	7,0±2,4	4,7±2,2	p<0,05	p<0,01
Контрольное обследование	6,7±1,7	4,9±2,2	p<0,05	p<0,01

Примечание: н/з — статистически незначимо.

\* В Украине представлен препаратом Келтикан, ООО Никомед Украина