

Результаты открытого исследования эффективности препарата пириимидиновых нуклеотидов

Д.Мюллер

Опубликовано в Urban & Vogel, Medien Verlagsgesellschaft mbH&Co.KG, Мюнхен, № IV/2002

Резюме

В 2000 и 2001 гг было проведено исследование, в котором участвовали 40 пациентов с диабетической полинейропатией. Они принимали препарат на основе пириимидиновых нуклеотидов под названием **НУКЛЕО ЦМФ ФОРТЕ**. Пациенты принимали 2 капсулы два раза в день в течение 3 месяцев. Неврологическое состояние пациентов оценивалось с помощью Невропатической шкалы нетрудоспособности (NDS), скорости проводимости n.peroneus и n.saphenus externus, а также восприятие боли – в соответствии с визуальной аналоговой шкалой.

Результаты: была замечена тенденция к улучшению всех показателей. Разница по сравнению с исходным уровнем скорости сенсорной проводимости по n.saphenus externus, как и субъективная оценка по шкале боли были статистически достоверны.

Ключевые слова: невропатический болевой синдром – диабетическая полинейропатия – лечение нуклеотидами.

Проблема невропатической боли является нередкой и очень важной в медицинской практике. В этих случаях можно наблюдать разнообразные и иногда парадоксальные симптомы:

***Боль как тревожный сигнал.** Боль, по определению Международной Ассоциации Изучения Боли – это «неприятный сенсорный или эмоциональный опыт, связанный с реальным или потенциальным повреждением ткани». Боль обычно возникает при раздражении периферических ноцицепторов. Она передается в таламус через волокна, проводящие боль (сенсорные нервы, спинальные ганглии), которые проходят вдоль спинного мозга. Сигнал передается высшим структурам, модулируется и принимается мозгом. В принципе, боль является «полезным» сигналом.

*** Невропатический болевой синдром или «нарушения боли».** Постоянная возбудимость проводящих путей, передающих боль, вызывает разнообразные физиопатологические и психопатологические осложнения, которые достигают кульминационной точки при синдроме хронической «невропатической» боли. Существуют различные факторы, которые приводят к типичной клинической картине постоянной острой боли, внезапных приступов

боли, механической аллодинии и холодовой гипералгезии (8). К ним относятся: повышение чувствительности болевых волокон, гиперчувствительность рецепторов ганглиозной клеточной мембраны задних рогов спинного мозга, нарушения «нейрональной пластичности» таламуса и коры мозга и патологическая связь между тактильными и температурными проводящими путями и проводящими путями, передающими боль.

***Патологическая анестезия.** Если есть полный блок проводящих путей, передающих боль, болевые стимулы больше не воспринимаются полностью и сигнал опасности не проходит. Последствиями являются безболезненные трещины на коже и язвы, сопровождающиеся восходящими инфекциями, обычно с запоздалым выявлением, которые могут привести к ампутации (обычно ее можно избежать) («диабетическая стопа»).

Болевые синдромы в основном появляются у пациентов с диабетической полинейропатией и колеблются от болезненной чувствительности волокон, проводящих боль (острая боль в ступне в состоянии покоя, особенно ночью, судороги мышц ноги) до отсутствия боли в диабетической язве. Также наблюдается одновременно раздражение и недостаточная чувствительность («болезненная анестезия») (5).

Лечение нуклеотидами

Целью любого лечения должно быть этиологическое вмешательство в метаболизм периферических нервов для прерывания цепи явлений, которые происходят при болевых синдромах. С этой точки зрения могут быть интересны исследования лечения нуклеотидами.

Нуклеотиды – это обязательные компоненты ДНК и РНК, которые выступают посредниками в метаболических проводящих путях, вырабатывающих энергию (6) и играют важную роль в биосинтезе фосфолипидов и гликолипидов, веществ, которые присутствуют в большом количестве в периферических нервах. Некоторые исследования *in vitro* продемонстрировали, что уридин и цитидин инкорпорируются в теле на ранних стадиях повреждения нервов (4). В исследованиях, проведенных на животных, введение уридин монофосфата и цитидин монофосфата привело к быстрому созреванию миелиновых оболочек и аксонов, а также к улучшению скорости проводимости отдельных сенсорных и моторных волокон (7). Поскольку нервные клетки не могут синтезировать эти нуклеотиды (1), необходимо, чтобы было обеспечено достаточное внешнее поступление, особенно в случае хронических нейропатий.

Клинические исследования. Самое важное исследование, проведенное на сегодняшний день (2) по использованию пиримидиновых нуклеотидов включает анализ 2083 пациентов, лечившихся у семейных врачей, врачей-терапевтов, ортопедов, отоларингологов и/или неврологов. Чаще всего нуклеотиды назначали при болевых синдромах (вертебральные синдромы, полинейропатия или другие невралгии). Самым обычным одновременным лечением в этом случае были анальгетики. Среди терапевтических результатов значительным было улучшение симптомов связанных с болью («быстрое улучшение симптомов» в 65.9% случаев, «очевидное улучшение качества жизни» в 53.5% случаев и «снижение использования анальгетиков и НПП» в 50.6% случаев).

ИССЛЕДОВАНИЕ:

В 2000 и 2001 гг. был проведен первый отбор 43 пациентов (31 женщина и 12 мужчин в возрасте от 48 до 73 лет), лечащихся у семейных врачей или врачей-терапевтов. Через три месяца провели контрольное исследование 40 пациентов. Три пациента выбыли из исследования: два сменили адрес, один был госпитализирован на длительный срок из-за перелома голени. У всех пациентов мы поставили клинический и нейрофизиологический диагноз диабетической сенсорно-моторной полинейропатии (тип I и II, длительность сахарного диабета более пяти лет, показатели HbA1c > 7).

Оценка:

*Неврологический статус оценивался в соответствии с Невропатической шкалой нетрудоспособности (9), эффективность которой была продемонстрирована в случаях алкогольной полинейропатии. Оценка коленного и ахиллова рефлексов, а также чувствительности нижних конечностей на прикосновение, вибрацию, боль, ощущение тепла. Балл от 3 до 5 означает легкую степень полинейропатии, от 6 до 8 – средней тяжести и 9-10 – тяжелую диабетическую полинейропатию.

* Скорость моторного проведения и F-зубцов n. peroneus и скорость сенсорного проведения по n. saphenus externus.

* Восприятие боли по визуальной аналоговой шкале (с оценкой боли от 0 до 10).

Лечение проводилось препаратом **НУКЛЕО ЦМФ ФОРТЕ** в дозе 2 капсулы два раза в день на протяжении 3 месяцев. Пациенты были обследованы в начале и в конце лечения. Изменений начального лечения не было.

В таблице 1 показаны результаты (среднее значение и отклонение - тест Mann-Whitney U). Таблица демонстрирует тенденцию к улучшению всех показателей. Разница по сравнению с начальным показателем скорости сенсорной проводимости по n. saphenus externus и индивидуальный балл по шкале боли были статистически значимыми.

Таблица 1: Результаты лечения 40 пациентов препаратом на основе пиримидиновых нуклеотидов (СП = скорость проведения)

	Невропатическая Шкала нетрудоспособности (NDS)	N. peroneus		N. saphenus externus, сенсорная СП	Боль (числовая аналоговая шкала)
		СП моторная	СП F-зубцов		
До лечения	7.9 (6.2-9.6)	43.5 (40.3-46.7)	40.1 (38.1-42.1)	37.5 (37.4-40.6)	6.02 (4.8-7.2)
После 3-х месяцев лечения	6.6 (5.1-8.1)	45.6 (43.4-47.8)	42.3 (40.8-44.9)	39.9* (36.7-43.2)	4.04* (2.7-5.3)

*статистически достоверное значение (p<0.05)

Обсуждение:

Согласно некоторым теоретическим данным, экспериментальным тестам и клиническим исследованиям, можно утверждать, что назначение нуклеотидов полезно в лечении нейропатий. Основа лечения является этиологической: если большее количество нуклеотидов способствует ускорению регенерации нерва, то создаются более благоприятные условия для уменьшения исходного невропатического процесса. Результаты кажутся особенно положительными в случае повреждения периферических нервов, таком как полинейропатия.

Таким образом, анализ более 2000 пациентов (2) продемонстрировал, что лучшие результаты, полученные в лечении пиримидиновыми нуклеотидами - это результаты лечения пациентов с хроническим повреждением нервов. Лечение нуклеотидами ни в коем случае не заменяет меры, необходимые для улучшения метаболической ситуации при сахарном диабете, однако их можно считать очень действенным компонентом лечения. Рекомендуется одновременное лечение липоевой кислотой и нуклеотидами, поскольку они действуют на разных уровнях патологического процесса. Полинейропатия обычно требует других дополнительных мер лечения анальгетиками (габапентин, карбамацепин, трициклические антидепрессанты) (5). В этом случае необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Пилотное исследование продемонстрировало уменьшение симптомов боли и улучшение скорости проведения по n.saphenus externus при лечении диабетической полинейропатии **НУКЛЕО ЦМФ ФОРТЕ**. Не было замечено никаких побочных эффектов.

Литература

1. Gerbershagen, H.H.: *Pharmakotherapie im Bereich des peripheren Nervensystems. TW Neurologie/Psychiatrie* 6 (1991) 21-23.
2. Hedding-Eckerich, M: *Therapie peripherer Nervenläsionen mit Pyrimidinnukleotiden. Allgemeinarzt* 223 (2001) 1184-1187.
3. Kretschmar, C., et al.: *Die medikamentöse Therapie der alkoholischen Polyneuropathie. Fortschr. Med.* 114 (1996) 4439-4444.
4. Moses, E.K., et al.: *Small molecular weight RNAs: altered metabolism in regenerating nerve. Biochem. Int* 5 (1982) 177-184.
5. Müller, D.: *Polyneuropathien-Epidemiologie und Diagnostik. Medizin im Bild* 4 (1998) 1-4.
6. Sjöberg, J., et al.: *Incorporation of phosphate into nucleotides of the dorsal root ganglia of regenerating rat sciatic nerve. Brain Res.* 415 (1987) 270-274.
7. Watting, B., et al., *Nukleotide beschleunigen die Nervenregeneration, Z. Klin. Med.* 46 (1991) 1371-1373.
8. Wessley, P.: *Neuropathische Schmerzen. Springer, Wien- New York* 2001.
9. Young, M.J., Boulton A.G.M., Macleud, A.F., Williams, D.R.R., Fonkesen, F.H.: *Multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the U.K. hospital clinic population. Diabetologica* 36 (1993) 150-154.
10. Zenz, M.: *Taschenbuch der Schmerztherapie, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart* 1995, S.19.