

doi: 10.17116/jnevro201611611164-68

## Применение препарата кокарнит при лечении пациентов с диабетической полинейропатией

Ф.И. ДЕВЛИКАМОВА

ФГБУО ВО «Казанская государственная медицинская академия», Казань, Россия

**Цель исследования.** Изучение влияния кокарнита на функции периферических нервов у пациентов с диабетической дистальной сенсомоторной полинейропатией (ДДСП). **Материал и методы.** Обследованы 30 пациентов с ДДСП в возрасте от 27 до 65 лет, средний — 55,3±10,8 года), длительностью сахарного диабета от 2 до 20 лет (в среднем — 8,0±5,8 года), которые получали кокарнит по 2 мл в сутки в течение 9 дней в качестве монотерапии. Интенсивность и характер боли оценивали по опросникам PainDetect, TSS и NSS, качества жизни — с помощью русскоязычной версии опросника EuroQol-5D. Состояния нейромоторного аппарата изучали при помощи стимуляционной электромиография с анализом проведения по моторным волокнам периферических нервов, по сенсорным волокнам периферических нервов и вызванного кожного симпатического потенциала (ВКСП). **Результаты.** После проведенного лечения улучшились показатели по шкалам PainDetect на 44,3% ( $p<0,05$ ), NSS — на 41,9% ( $p<0,05$ ) и ТСС — на 103,9% ( $p<0,05$ ). Имело место достоверное нарастание скорости проведения импульса и увеличение амплитуды М- и S-ответа, а также нормализация параметров ВКСП. Улучшение наблюдалось в первую очередь при исследовании пораженных нервов. **Заключение.** Кокарнит является эффективным средством для лечения пациентов с ДДСП.

*Ключевые слова:* диабетическая полинейропатия, сахарный диабет, кокарнит, электромиография, скорость проведения возбуждения периферическим нервам, вызванный кожный симпатический потенциал.

## Cocarnit in the treatment of diabetic polyneuropathy

F.I. DEVLIKAMOVA

Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

**Objective.** To study an effect of cocarnit on the peripheral nerve functions in patients with diabetic distal sensorimotor polyneuropathy (DDSP). **Material and methods.** Thirty patients with DDSP, aged from 27 to 65 years, mean 55.3±10.8 years, with diabetes mellitus duration from 2 to 20 years (mean 8.0±5.8 years) received cocarnit as monotherapy in dose of 2 ml daily during 9 days. The intensity and character of pain were assessed with PainDetect, TSS and NSS, quality-of-life was measured with the Russian version of EuroQol-5D. The state of the neuromotor apparatus was studied using stimulation electromyography with the analysis of conduction along motor fibers of peripheral nerves and evoked sympathetic skin responses (ESSR). **Results.** After treatment, there was the improvement of scores on PainDetect by 44.3% ( $p<0.05$ ), NSS by 41.9% ( $p<0.05$ ) and TCC by 103.9% ( $p<0.05$ ). An increase in the impulse conduction velocity, M- and S-response amplitudes and normalization of ESSR parameters were observed. In the first turn, the improvement was related to damaged nerves. **Conclusion.** Cocarnit is an effective drug in the treatment of patients with DDSP.

*Keywords:* diabetic neuropathy, diabetes mellitus, cocarnit, electromyography, nerve conduction velocity, evoked sympathetic skin response.

Клинические проявления неврологических осложнений сахарного диабета (СД) разнообразны и сходны с симптомами других заболеваний, что часто приводит к позднему началу патогенетической терапии. Нормогликемия — главное условие предотвращения диабетической полинейропатии (ДП), достижение ее не всегда возможно, заболевание, как правило, имеет прогрессирующее течение. Диагноз ДП устанавливается на основании клинического обследования, однако отсутствие симптомов заболевания не исключает ее наличия и требует инструментального обследования [1].

ДП наблюдается у 30—50% больных СД и имеет различные варианты. Ее частота связана с длительностью заболевания, эффективностью контроля гликемии и другими факторами риска. Наиболее распространенной формой ДП является хроническая дистальная симметричная сенсорная или сенсомоторная ДП (ДДСП), которая развивается у трети пациентов с СД. ДДСП сопровождается нейропатическим болевым синдромом и приводит к снижению качества жизни больных [2].

Лечение пациентов с ДДСП включает уменьшение выраженности болевого синдрома (симптоматическая те-

рапия) и восстановление структуры пораженных нервов (патогенетическая терапия). Лечение должно быть комплексным, включать препараты, воздействующие на разные стороны развития патологического процесса. Нейротропные витамины и метаболические препараты влияют на ряд биохимических процессов, протекающих в нервной ткани [3, 4]. Одним из таких препаратов является кокарнит, в состав которого входят трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин и никотинамид. Каждый из указанных компонентов выполняет определенную функцию в процессах метаболизма. В ряде клинических исследований продемонстрированы эффективность и безопасность кокарнита в лечении пациентов с ДДСП [5].

Цель исследования — изучение влияния кокарнита на функции периферических нервов у пациентов с ДДСП.

## Материал и методы

Проведено клиничко-нейрофизиологическое обследование 30 пациентов с ДДСП в возрасте от 27 до 65 лет, средний —  $55,3 \pm 10,8$  года) и длительностью СД от 2 до 20 лет, средняя —  $8,0 \pm 5,8$  года. *Критерии включения* в исследование: пациенты обоего пола в возрасте от 18 лет, страдающие ДДСП, подписавшие информированное согласие. *Критерии исключения*: противопоказания в соответствии с инструкцией по применению кокарнита; полинейропатия иного генеза; прием альфа-липоевой кислоты, препаратов, содержащих витамины группы В и актовегина в течение месяца до включения в исследование.

Все пациенты проходили стандартное неврологическое обследование с детальной оценкой болевых проявлений по опроснику боли PainDetect. Основным критерием эффективности исследуемого препарата было изучение выраженности нейропатической боли по опросникам TSS (*англ.*: Total Symptom Score — общая оценка симптомов нейропатии) и NSS (*англ.*: Neurological Symptoms Score — оценка неврологических симптомов). Оценка качества жизни проводилась с помощью русской версии общего международного опросника EuroQol-5D (*англ.*: European Quality of Life instrument — Европейский инструмент оценки качества жизни).

С целью изучения состояния периферического нейромоторного аппарата пациентам осуществляли стимуляционную электромиографию (ЭМГ) с анализом проведения по моторным волокнам периферических нервов, по сенсорным волокнам периферических нервов и вызванного кожного симпатического потенциала (ВКСП). Исследование проводилось на 2-канальном электромиографе Keurpoint Portable (Дания), с помощью поверхностных отводящих и стимулирующего электродов. Оценивали состояние моторных волокон срединного, локтевого, большеберцового и малоберцового нервов. Анализировали амплитуду моторного ответа (М-ответ) и порог его регистрации, скорость распространения возбуждения (СРВ), дистальную латентность (ДЛ) и состояние поздних ответов. За норму принимались: амплитуда М-ответа локтевого нерва — не менее 6 мВ, срединного и большеберцового нервов — не менее 4 мВ, малоберцового нерва — не менее 3 мВ; СРВ по моторным волокнам периферических нервов верхних конечностей — не ниже 50 м/с, нижних конечностей — не ниже 40 м/с; ДЛ для срединного и локтевого нервов — 3,5 мс, для малоберцового и большеберцового нервов — 4 мс [6, 7].

Проведение по сенсорным волокнам исследовали на срединном, локтевом, икроножном и поверхностном малоберцовом нервах. Определяли СРВ, амплитуду сенсорного ответа (S-ответ). Нормальной считалась амплитуда S-ответа для срединного и локтевого нервов не менее 10 мкВ, для икроножного и поверхностного малоберцового нервов не менее 5 мкВ; СРВ по сенсорным волокнам периферических нервов верхних конечностей не менее 48 м/с, нижних конечностей — не менее 38 м/с [8, 9].

Для изучения состояния вегетативных волокон исследовали амплитуду и латентность ВКСП. За норму ВКСП с ладонной поверхности кисти принимали амплитуду не ниже  $330 \pm 102$  мкВ, латентный период —  $1,4 \pm 0,1$  с; с подошвенной поверхности стопы — амплитуда  $230,2 \pm 81,7$  мкВ, латентный период —  $2,0 \pm 0,2$  с [10, 11]. Клиничко-нейрофизиологическое обследование проводилось дважды — до введения препарата и через 2 нед после введения последней инъекции. Кокарнит вводили глубоко внутримышечно в ягодичную мышцу по 2 мл ежедневно однократно в течение 9 дней.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на ПЭВМ с использованием программного обеспечения Excel Worksheet из пакета Microsoft Office 2013. Использовался метод вариационной статистики с вычислением средней арифметической ( $M$ ), стандартного отклонения ( $SD$ ) и критерия достоверности ( $t$ ). За достоверные принимались различия на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ клинической картины заболевания выявил, что у большинства пациентов симптоматика дебютировала с сенсорных нарушений дистальных отделов нижних конечностей, опережая утрату функций моторных волокон. Раннее нарушение чувствительности является отражением патологического процесса как толстых, так и тонких миелинизированных нервных волокон, при котором у пациентов страдают все виды чувствительности: вибрационная, температурная, болевая, тактильная. У всех больных исходно имелись различной степени выраженности спонтанная боль, парестезии или дизестезии, что свидетельствует о более ранних стадиях поражения, когда симптомы раздражения преобладают над симптомами выпадения.

Все 30 пациентов отметили наличие проблем со здоровьем до проведения лечения препаратом кокарнит, большинство из них — наличие проблем по всем компонентам качества жизни (**табл. 1**).

Оказалось, что способность к уходу за собой была нарушена в наименьшей степени у 83,3% опрошенных, отсутствие проблем в этой сфере отметили 50% пациентов. О некоторых небольших и умеренных затруднениях подвижности сообщили 60% опрошенных. Небольшую тревогу и депрессию отметили 36,7% больных, при этом 40% пациентов отмечали умеренную или сильную тревогу и депрессию. В повседневной деятельности проблемы различной степени выраженности испытывали 80% больных, из которых 47% квалифицировали их как затруднительные или очень затруднительные. Наибольшие проблемы вызывали боль и дискомфорт у 76,7% больных, 60% опрошенных испытывали умеренную боль и дискомфорт в конечностях, преимущественно в ногах. Средний показа-

Таблица 1. Показатели качества жизни обследованных больных (опросник EuroQol-5D-5L; M±SD), баллы

Субшкалы опросника	Число опрошенных (n=30)			
	до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%
<b>Подвижность</b>				
Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе	3	10	6	20
Я испытываю небольшие трудности при ходьбе	9	30	13	43,3
Я испытываю умеренные трудности при ходьбе	11	36,7	7	23,3
Я испытываю большие трудности при ходьбе	7	23,3	4	13,4
Я не в состоянии ходить	0	0	0	0
<b>Уход за собой</b>				
Я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием	15	50	17	56,7
Я испытываю небольшие трудности с мытьем или одеванием	10	33,3	10	33,3
Я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием	5	16,7	3	10
Я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием	0	0	0	0
Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться	0	0	0	0
<b>Привычная повседневная деятельность</b>				
Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда	6	20	10	33,3
Моя привычная повседневная деятельность для меня немного затруднительная	10	33,3	12	40
Моя привычная повседневная деятельность для меня умеренно затруднительна	10	33,3	7	23,3
Моя привычная повседневная деятельность для меня очень затруднительна	4	13,4	1	3,4
Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью	0	0	0	0
<b>Боль/дискомфорт</b>				
Я не испытываю боли или дискомфорта	0	0	2	6,65
Я испытываю небольшую боль или дискомфорт	7	23,3	11	36,7
Я испытываю умеренную боль или дискомфорт	18	60	15	50
Я испытываю сильную боль или дискомфорт	5	16,7	2	6,65
Я испытываю чрезвычайно сильную боль или дискомфорт	0	0	0	0
<b>Тревога/депрессия</b>				
Я не испытываю тревоги или депрессии	7	23,3	11	36,7
Я испытываю небольшую тревогу или депрессию	11	36,7	11	36,7
Я испытываю умеренную тревогу или депрессию	7	23,3	5	16,6
Я испытываю сильную тревогу или депрессию	5	16,7	3	10
Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию	0	0	0	0
Состояние вашего здоровья сегодня (баллы)	49,85±15,95		57,3±18,74	

тель, характеризующий качество жизни, составил  $49,9 \pm 15,9$  баллов.

После проведенной терапии кокарнитом отмечено повышение качества жизни до  $57,3 \pm 18,7$  баллов. Большинство пациентов также отметили положительную динамику показателей состояния здоровья; лишь у одного пациента состояние ухудшилось по отдельным субшкалам опросника, вероятно, вследствие усиления тревоги и депрессии. Наилучшие показатели отмечены в отношении подвижности пациентов вследствие уменьшения боли и дискомфорта в конечностях.

Улучшение характеризовалось достоверным снижением субъективных проявлений ДДСП и уменьшением выраженности объективной неврологической симптоматики по сравнению с исходными значениями по опросникам TSS и NSS (табл. 2). После курса терапии показатели достоверно улучшились по шкалам PainDetect (на 44,3%), NSS (на 41,9%) и TCC (на 103,9%).

Полученные данные были подтверждены результатами ЭМГ. После лечения увеличилось проведение как по моторным, так и по сенсорным волокнам, однако более выраженными оказались изменения в отношении сенсорных волокон. У всех обследованных больных отсутствова-

ла значимая асимметрия показателей, что позволило анализировать их среднюю величину. Средние значения амплитуды М-ответа всех исследованных нервов соответствовали нижней границе нормы (табл. 3).

Заслуживает внимание анализ диапазона разброса амплитуды М-ответа исследованных нервов. Так, для срединного нерва распределение величины амплитуды М-ответа составило 1,6–11,7 мВ до лечения и 1,9–13,4 мВ — после, при этом у 6 пациентов до лечения и 5 пациентов после лечения этот показатель был ниже границы нормы. Диапазон распределения амплитуды М-ответа по локтевому нерву составил 3,8–13,2 мВ до лечения и 4,5–13,2 мВ — после лечения, при этом лишь у одного пациента до лечения и у одного пациента после лечения этот показатель выходил за нижнюю границу. Для малоберцового нерва результаты составили 0,1–7,0 мВ до лечения и 0,1–7,5 — после, при этом у 10 пациентов до лечения и у 7 пациентов после лечения этот показатель был ниже нормы. Для большеберцового нерва диапазон составил 0,2–10,6 мВ до лечения и 0,5–11,3 мВ — после, при этом у 8 пациентов до лечения и у 6 пациентов после лечения амплитуда М-ответа была ниже границы нормы. Следовательно, у 26,7% пациентов имелись признаки вовлечения

**Таблица 2. Динамика показателей по опросникам NSS, TSS и PainDetect на фоне терапии (M±SD), баллы**

Шкала	Средние показатели		
	до лечения	после лечения	p
NSS	8,3±4,10	5,85±3,31	<0,05
TCC	6,32±3,64	3,10±2,75	<0,05
PainDetect (балл)	12,7±6,76	8,8±5,98	<0,05

**Таблица 3. Показатели амплитуды М-ответа у обследованных больных с ДДСП до и после лечения (M±SD), мВ**

Нерв	Амплитуда М-ответа		p
	до	после	
Срединный	4,72±2,21	5,50±2,31	<0,05
Локтевой	9,28±2,77	9,30±2,30	>0,05
Малоберцовый	3,33±1,69	3,52±1,74	<0,05
Большеберцовый	4,80±2,67	4,96±2,64	<0,05

**Таблица 4. Результаты исследования СРВ по двигательным волокнам периферических нервов у обследованных больных до и после лечения (M±SD), м/с**

Нерв	СРВ		p
	до лечения	после лечения	
Срединный	47,24±5,21	49,46±5,90	<0,05
Локтевой	52,78±6,99	53,80±7,84	>0,05
Малоберцовый	42,14±4,53	42,51±5,21	>0,05
Большеберцовый	37,13±6,41	37,51±5,94	<0,05

в патологический процесс аксонов моторных волокон периферических нервов. Таким образом, средние значения амплитуды М-ответа при стимуляции двигательных волокон срединного, малоберцового и большеберцового нервов достоверно увеличились после проведенной терапии. Это свидетельствует о восстановлении их изначально нарушенных функций.

Результаты изучения СРВ по двигательным волокнам срединных, локтевых, мало- и большеберцовых нервов до и после проведенной терапии представлены в **табл. 4**. Исходно имело место снижение СРВ по указанным нервам. Гистограмма распределения СРВ по исследованным нервам была смещена в сторону меньших значений, тогда как после проведенного лечения СРВ увеличивалась в первую очередь по срединному и большеберцовому нервам, что свидетельствовало о нормализации функции нервов.

Значения ДЛ оказались изначально увеличенными у обследованных больных (**табл 5**). В большей степени ДЛ была увеличена при исследовании срединного и большеберцового нервов. Проведенная терапия оказала наибольшее положительное воздействие на состояние ДЛ срединных нервов.

Анализ F-волн у пациентов до проведения терапии выявил их выпадение по срединным (20%), и реже — по малоберцовым нервам (6,7%). Следует отметить, что выпадение F-волн сохранялось и после проведенной терапии. Анализ хронодисперсии позволил выявить тенденцию к улучшению проводящей функции аксонов.

Результаты клинического обследования, позволившие выявить преобладание симптомов раздражения, как ведущего проявления ДДПН были подтверждены данными стимуляционной ЭМГ (**табл. 6 и 7**). Средние значения амплитуды S-ответа срединного и локтевого нервов до ле-

чения соответствовали нижней границе нормы, однако анализ гистограммы распределения амплитуды S-ответа выявил их смещение в сторону меньших величин. Проведенное лечение положительно повлияло на состояние аксонов сенсорных волокон нижних конечностей с достоверным увеличением амплитуды S-ответа, вплоть до нормализации среднего значения амплитуды S-ответа икроножных нервов.

Исходные значения СРВ по сенсорным волокнам изучавшихся нервов оказались существенно ниже нормы, наиболее выраженные изменения касались срединных и поверхностных малоберцовых нервов, что подтверждает нарушение проведения по сенсорным волокнам периферических нервов, как одного из ведущих признаков ДДСП. В результате проведенной терапии наблюдалось достоверное увеличение СРВ по всем исследованным нервам; средние значения СРВ по локтевым и икроножным нервам достигли нижней границы нормы.

При проведении ЭМГ с оценкой ВКСП ответ с верхних конечностей регистрировался при меньших порогах раздражения, чем с нижних. Пороговая величина стимула при регистрации кожно-симпатического ответа с верхних конечностей составила 4,6±0,9 мА, при регистрации с нижних конечностей — 7,8±1,2 мА. Форма ВКСП как на руках, так и на ногах чаще была двухфазной, однако регистрировались как однофазные, так и трехфазные ответы. Достоверной асимметрии при исследовании правых и левых конечностей выявлено не было.

Обращает на себя внимание, что до лечения у 14 (46,7%) пациентов не удалось зарегистрировать ВКСП с ног, у 33,3% больных регистрировались изменения амплитуды и ЛП ВКСП, что свидетельствует о высокой степени вовлечения в патологический процесс симпатических вегетативных волокон нервов нижних конечностей.

Таблица 5. Результаты исследования ДЛ у обследованных больных до и после лечения (M±SD), мс

Нерв	Дистальная латентность		p
	до лечения	после лечения	
Срединный	5,16±1,53	4,85±1,51	<0,05
Локтевой	2,99±0,43	2,89±0,48	>0,05
Малоберцовый	4,05±0,82	3,99±1,11	>0,05
Большеберцовый	5,29±1,16	5,33±1,28	>0,05

Таблица 6. Результаты исследования амплитуды S-ответа у обследованных больных до и после лечения (M±SD), мкВ

Нерв	Амплитуда S-ответа		p
	до лечения	после лечения	
Срединный	10,16±9,19	12,04±9,59	<0,05
Локтевой	10,82 ±8,86	14,46±10,58	<0,05
Поверхностный малоберцовый	3,15±3,53	4,37±4,37	<0,05
Икроножный	4,67±4,12	5,81±3,98	<0,05

Таблица 7. Результаты исследования СРВ по чувствительным волокнам периферических нервов у обследованных больных до и после лечения (M±SD), м/с

Нерв	СРВ		p
	до лечения	после лечения	
Срединный	37,36±17,58	43,21±17,66	<0,05
Локтевой	46,02±8,54	49,06±9,97	<0,05
Поверхностный малоберцовый	28,75±21,27	34,92±19,67	<0,05
Икроножный	34,89±16,46	38,72±15,43	<0,05

После проведенного лечения тенденция к нормализации ВКСР с ног выявлена у 30% пациентов.

При исследовании ВКСР с рук до лечения у 2 пациентов их не удалось зарегистрировать; после проведенного лечения у одного из пациентов был зарегистрирован низкоамплитудный ответ с увеличенным ЛП. У 18 пациентов (60%) до лечения с рук регистрировался ВКСР со сниженной амплитудой и удлинением ЛП; после лечения тенденция к нормализации параметров ВКСР была выявлена у 6 (20%) пациентов. Полученные данные не носили достоверного характера и имели очень большой разброс ЛП. Результаты оценки ВКСР подтверждают клинически выявленное вовлечение в патологический процесс периферической вегетативной системы при ДДСР с преобладанием изменений в нижних конечностях.

Анализ результатов стимуляционной ЭМГ позволил констатировать улучшение проводимости по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов. Следует отметить преимущественное воздействие кокарнита на более грубо измененные волокна. Также было выявлено положительное влияние препарата на состояние аксонов, что свидетельствует о позитивном воздействии препарата на трофическую функцию аксонов периферических нервов верхних и нижних конечностей.

Полученные сведения позволяют сделать вывод о положительном влиянии применения кокарнита на периферические нервы верхних и нижних конечностей, который оказывал более значимый эффект на пораженные сенсорные волокна. Лечение кокарнитом хорошо переносится и не вызывает значимых побочных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Староверова И.Н., Игнатова О.Ю. *Диабетическая нейропатия*. Учебное пособие. М.: Издательский дом Видар-М; 2012.
2. *Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических обществ*. Под ред. Gilhus N.E., Barnes M.P., Brainin M. Научн. редактор русского издания Никитин С.С. М.: ООО «ИД «АБВ-пресс»; 2012.
3. Ziegler D. Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни*. 2012;2:7-19.
4. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М.: ФГБУ ЭНЦ; 2013.
5. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Доскина Е.В., Аблина К.Н. Эффективное лечение диабетической нейропатии комплексным препаратом Кокарнит. *Эффективная терапия*. *Эндокринология*. 2015;5(43):34-39.
6. Ma DM, Liveson JA. *Nerve conduction handbook*. Ed. F.A. Davis. Philadelphia, P.A., 1983.
7. Michell AW. *Understanding EMG*. Oxford University press. 2013;277.
8. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. *Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний*. Таганрог: Издательство ТРТУ; 1997.
9. Гехт Б.М. *Теоретическая и клиническая электромиография*. Л.: Наука; 1990.
10. De Lisa JA. *Techniques of nerve conduction studies*. Manual. New York: Raven Press Ltd; 1987.
11. Kimura J. *Electromyography. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. Ed. F.A. Davis. Philadelphia. 1989.