

Новые возможности патогенетического лечения диабетической полинейропатии

Ю.В. Каракулова, д-р мед. наук, проф., Т.А. Филимонова, аспирант

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является второй по частоте встречаемости причиной нейропатической боли после болей в спине [2, 3, 7, 14] и наблюдается более чем у 80 % пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов [5, 12]. ДПН — это дистальное симметричное поражение нервных волокон, преимущественно в нижних конечностях, характеризующееся развитием атрофии, дегенерации и демиелинизации аксонов, уязвимость которых четко зависит от их длины [6, 8, 10]. Относительная симметричность вовлечения периферических нервных стволов при ДПН связана с диффузным поражением эндоневральных нервных волокон и периневрального пространства за счет в основном микрососудистых нарушений. Полинейропатия является не только самым частым, но и труднокурабельным осложнением СД, которое в некоторых случаях может выявляться на ранних этапах заболевания и прогрессировать, несмотря на активную терапию [10].

Патогенез ДПН сложен и до конца не ясен. Ключевую роль в развитии ДПН играет гипергликемия [8, 11, 17], которая может приводить к повреждению нервной ткани за счет различных механизмов. В настоящее время существует несколько теорий патогенеза ДПН: метаболическая, сосудистая, генетическая, иммунная, неоспоримый приоритет отдается микроангиопатиям [5, 12, 17].

Увеличение активности полиолового пути обмена глюкозы приводит к повышению метаболизма сорбитола и фруктозы, при этом снижается концентрация миоинозитола (источник энергии нерва), что ведет к инактивации Na^+/K^+ -АТФазы и в итоге к нарушению проведения нервного импульса; активация протеинкиназы С приводит к снижению активности Na^+/K^+ -АТФазы и стимуляции простагландинов, отвечающих за вазоконстрикцию; накопление конечных продуктов неферментативного гликозилирования в нервных клетках ведет к цитотоксичности [6, 8, 17, 20]. Поражение нервной системы при СД является результатом сложных многоуровневых метаболически-сосудистых нарушений, однако иницирующим механизмом, запускающим эту систему, можно считать оксидативный стресс, причиной которого является гипергликемия

[8, 10, 11, 16, 17, 20]. Метаболические нарушения, вызывая изменение содержания в цитоплазме клеток фосфатных энергетических субстратов, утолщение сосудистой стенки эндоневральных сосудов и изменение реологических свойств крови при СД, приводят к развитию интраневральной гипоксии [5, 18, 19]. Формирование нейропатического болевого синдрома происходит вследствие сложных структурно-функциональных нарушений сенсорных систем, которые обеспечивают процессы восприятия, проведения и обработки болевого сигнала [3, 7].

Клиническая картина ДПН в дебюте характеризуется развитием вегетативной нейропатии, которая проявляется гипогидрозом и сухостью кожи, вазомоторными нарушениями и снижением температуры на стопах [8, 10]. Симптоматика начинается с дистальных отделов нижних конечностей, которые иннервируются наиболее длинными волокнами, и далее по мере вовлечения всё более коротких волокон распространяется в проксимальном направлении. Практически всегда страдает болевая и температурная чувствительность, что отражает преимущественное и наиболее раннее вовлечение тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон [4]. В меньшей степени и на более позднем этапе страдают крупные миелинизированные волокна, обеспечивающие глубокую чувствительность [4, 13], двигательные волокна страдают еще реже. В результате этого слабость и атрофия мышц у большинства больных отсутствуют либо бывают выражены незначительно [8]. В клинической картине доминируют нарушения чувствительности в виде ощущений боли, онемения, парестезий в нижних конечностях. Парестезии выявляются как ощущения холода, покалывания, жжения, при этом они могут проявляться спонтанно или при прикосновении [6, 8, 10]. Боль может быть жгучей, режущей, рвущей, пронизывающей, реже — тупой. Чаще она отмечается в покое и усиливается в ночное время, приводя к нарушению сна и снижению качества жизни больных.

При неврологическом осмотре определяется снижение болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах (по типу «носков» и «перчаток»), снижение вибрационной чувствительности (иногда

это наиболее раннее проявление полинейропатии), ослабление или отсутствие ахилловых, а на поздней стадии — коленных рефлексов. Двигательные и чувствительные нарушения в руках всегда менее выражены, чем в ногах. Наличие болевого синдрома, трофических нарушений в результате поражения нервной системы при ДПН значительно снижает качество жизни больных [6, 8].

При лечении нейропатической боли у больных ДПН эффективны несколько классов обезболивающих средств, однако только 40–60 % пациентов поддаются адекватному обезболиванию при проведении монотерапии [1, 5]. Сниженный эндоневральный кровоток в случае экспериментальной ДПН может быть скорректирован несколькими препаратами, модифицирующими течение заболевания [15]. В Российской Федерации для симптоматического лечения диабетической полинейропатии зарегистрирован препарат Кокарнит, который представляет собой рационально подобранный комплекс метаболитических веществ и витаминов.

Исследование эффективности препарата Кокарнит для лечения ДПН проводилось учеными Белоруссии [9]. В состав Кокарнита (лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения) входят трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин и никотинамид.

Трифосаденин является производным аденозина, стимулирует метаболические процессы, оказывает вазодилатирующее действие, улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей.

Кокарбоксилаза — кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамина (витамина В₁). Входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α-кетокислот. Опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов, снижает концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы, улучшает трофику нервной ткани.

Цианокобаламин (витамин В₁₂), превращаясь в метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин, участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и 8-аденозилметионин и в процессах репликации аминокислот и служит кофактором при метаболизме углеводов и липидов. Таким образом, витамин В₁₂ является важным фактором построения миелиновой оболочки нейронов. Никотинамид является ангиопротектором с вазодилатирующим свойством, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание.

Несмотря на полимодальный механизм действия, изучения влияния препарата на нейропатический болевой синдром ранее не проводилось.

Цель исследования: изучение влияния препарата Кокарнит (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения при введении один раз в сутки внутримышечно в дозе 2 мл на протяжении 9 дней) на изменение динамики нейро-

патической симптоматики у больных диабетической полинейропатией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 20 больных (12 женщин и 8 мужчин) с ДПН в возрасте от 51 до 67 лет ($58,2 \pm 5,1$ лет). Средняя длительность заболевания СД составила $10,6 \pm 1,4$ лет. Длительность ДПН насчитывала в среднем $5,3 \pm 1,8$ лет. Среди обследованных пациентов три человека страдали СД 1 типа, 17 — СД 2 типа. У всех пациентов наблюдался сенсомоторный дистальный вариант ДПН.

Болевые ощущения испытывали все пациенты, парестезии наблюдались у 16 человек. Снижение и выпадение ахилловых рефлексов отмечалось у 15 обследованных, коленных — у 5. Уровень глюкозы в капиллярной крови в среднем составил $9,7 \pm 2,97$ ммоль/л.

Степень компенсации углеводного обмена определяли по уровню глюкозы крови. Клиническое исследование включало оценку жалоб, данных анамнеза, неврологическое обследование с использованием шкал TSS (Total Symptom Score — общая оценка симптомов нейропатии), NSS (Neurological Symptoms Score — оценка неврологических симптомов) и шкалы нейропатического дисфункционального счета NDS (Neuropathy Disability Score), которые позволяют дать подробную количественную характеристику субъективным ощущениям, болевой, тактильной, температурной, вибрационной чувствительности, сухожильных рефлексов ног пациентов с ДПН. Динамика качества жизни оценивалась по опроснику MOS SF-36 как интегральному показателю физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанного на его субъективной оценке. Дополнительно оценивался уровень интенсивности боли по шкале ВАШ, психовегетативный статус по шкалам депрессии Бека, госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), опроснику Спилбергера-Ханина на реактивную и личностную тревожность. В качестве группы контроля обследовано 20 практически здоровых лиц, соответствующих основной группе по полу и возрасту.

Все пациенты без исключения участвовали в наблюдательной многоцентровой программе «Оценка эффективности и безопасности комплексного препарата Кокарнит у пациентов с диабетической периферической нейропатией» и получали препарат Кокарнит (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения) при введении один раз в сутки внутримышечно в дозе 2 мл на протяжении 9 дней. Наряду с этим применяли базисную сахароснижающую терапию, занятия лечебной физкультурой. Все пациенты обследованы дважды, до и после курсового лечения. Критериями включения в программу было условие подписания информированного согласия и соответствие следующим критериям: мужчины и/или женщины с сахар-

ным диабетом 1 или 2 типа с подтвержденным диагнозом диабетической полинейропатии в возрасте от 18 лет с выраженным болевым синдромом.

Статистическая обработка результатов проводилась на IBM PC с помощью интегрированного пакета для статистического анализа Statistica v.10. Проведенная оценка исходных данных по виду распределения не позволила использовать параметрические методы исследования, так как не все сравниваемые группы имели нормальное распределение данных. Для сравнения независимых выборок непараметрических данных использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения показателей до и после лечения — критерий Вилкоксона. При исследовании корреляционной зависимости использовался коэффициент Спирмена (R). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая оценка субъективных симптомов нейропатии по шкалам TSS и NSS в группе больных до лечения в среднем равнялась $7,05 \pm 2,38$ и $5,8 \pm 1,57$ баллов соответственно. Среднее значение объективной оценки неврологического статуса по шкале NDS у пациентов с ДПН до лечения составило $18,65 \pm 4,53$ баллов, что соответствует выраженной степени нейропатии. Отдельно оценивали интенсивность боли по 10-см ВАШ, она составила $6,42 \pm 1,8$ см. Сравнительный анализ количественных показателей шкал боли при СД 1 и 2 типа не выявил статистически значимых различий. При проведении корреляционного анализа нами выявлена прямая корреляционная связь между длительностью ДПН и объективной оценкой неврологического статуса по шкале NDS ($R = 0,631$, $p = 0,000$). Также определена обратная зависимость уровня глюкозы крови от

выраженности нейропатии по шкале NSS ($R = -0,405$, $p = 0,046$) и степени интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ ($R = -0,459$, $p = 0,022$).

В эмоционально-личностной сфере у больных ДПН выявлен субклинический уровень тревоги ($9,62 \pm 3,67$ баллов) и депрессии ($9,20 \pm 3,36$) по шкале HADS, что достоверно выше аналогичных показателей в группе контроля ($4,8 \pm 2,5$ балла и $3,1 \pm 1,9$ балл, $p < 0,01$), значимое повышение уровня депрессии по шкале Бека до $15,25 \pm 6,61$ баллов, что достоверно ($p < 0,001$) превышало контрольные значения ($4,2 \pm 1,9$ балла). Среднее значение реактивной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина составило $38,95 \pm 6,48$ балла у больных ДПН и $32,6 \pm 2,9$ балла в группе контроля ($p < 0,05$), личностной тревожности — $47,77 \pm 6,01$ балла при ДПН и $36,39 \pm 8,77$ балла в группе контроля ($p < 0,01$). При проведении корреляционного анализа нами выявлена прямая зависимость интенсивности боли по ВАШ от степени депрессии по шкале HADS ($R = 0,437$, $p = 0,042$). При изучении качества жизни больных ДПН по опроснику SF-36 выявлено снижение показателей качества жизни по семи из восьми шкал опросника по сравнению с группой контроля и обратная зависимость физического функционирования пациентов от показателей оценки неврологических симптомов по шкале NSS ($R = -0,505$, $p = 0,002$).

После проведенного лечения препаратом Кокарнит у пациентов ДПН получены достоверные цифры снижения степени нейропатии по всем шкалам (TSS, NSS, NDS), уменьшение интенсивности нейропатического болевого синдрома по ВАШ (таблица). Анализ изменения психовегетативного статуса пациентов после лечения показывает достоверное уменьшение уровня тревоги по шкале HADS, уровня реактивной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина в группе пациентов, получавших Кокарнит (таблица). Кроме того, у пациентов с ДПН, получавших тера-

Таблица. Показатели шкал нейропатии, психовегетативного статуса и качества жизни пациентов с ДПН до и после лечения с применением препарата Кокарнит

Шкалы	Число пациентов	До лечения (среднее значение \pm SD)	После лечения (среднее значение \pm SD)	p
TSS-1 & TSS-2	20	$7,05 \pm 2,38$	$3,46 \pm 2,09$	0,001
NSS-1 & NSS-2	20	$5,8 \pm 1,57$	$3,00 \pm 1,58$	0,002
NDS-1 & NDS-2	20	$18,65 \pm 4,53$	$15,77 \pm 4,21$	0,002
VAS-1 & VAS-2	20	$6,42 \pm 1,8$	$3,24 \pm 1,96$	0,001
HADS тр1 & HADS тр2	20	$9,62 \pm 3,67$	$7,4 \pm 2,52$	0,05
HADS деп1 & HADS деп2	20	$9,20 \pm 3,36$	$8,7 \pm 2,8$	0,08
Beck Scale1 & Beck Scale2	20	$15,25 \pm 6,61$	$13,5 \pm 2,5$	0,064
Spilberger test PT1 & Spilberger test PT2	20	$38,95 \pm 6,48$	$32,8 \pm 5,3$	0,02
Spilberger test ЛТ1 & Spilberger testЛТ2	20	$47,77 \pm 6,01$	$46,4 \pm 6,26$	0,422
GH-1 & GH-2	20	$51,95 \pm 11,98$	$54,23 \pm 12,62$	0,504
PF-1 & PF-2	20	$57,25 \pm 28,63$	$79,23 \pm 42,32$	0,005
RP-1 & RP-2	20	$38,9 \pm 43,90$	$38,46 \pm 41,60$	0,401
RE-1 & RE-2	20	$41,85 \pm 41,71$	$56,69 \pm 39,25$	0,097
SF-1 & SF-2	20	$45,3 \pm 10,22$	$44,54 \pm 10,95$	0,916
BP-1 & BP-2	20	$47,15 \pm 19,67$	$57,77 \pm 20,71$	0,028
VT-1 & VT-2	20	$52,25 \pm 14,73$	$55,38 \pm 14,36$	0,045
MH-1 & MH-2	20	$61,6 \pm 17,33$	$60,31 \pm 17,55$	0,260

пию препаратом Кокарнит наряду с базисной терапией, имеется достоверное улучшение показателей качества жизни по шкале физического функционирования PF, шкале интенсивности боли ВР и шкале жизненной активности VT ($p = 0,005$, $p = 0,028$ и $p = 0,045$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

При комплексном обследовании больных с ДПН до лечения выявлена выраженная степень нейропатии по шкале NDS, которая коррелирует с длительностью заболевания и сопровождается повышением уровня тревоги, депрессии и снижением качества жизни.

За более короткий срок уменьшились клинические симптомы у пациентов с наименьшей длительностью сахарного диабета ($2,3 \pm 0,7$ года).

Применение патогенетически обоснованной терапии препаратом Кокарнит у больных с ДПН в короткие сроки (9 дней) приводит к уменьшению степени нейропатии, снижению интенсивности нейропатических болей, степени неврологического дефицита, оптимизации психовегетативного статуса, улучшению физического функционирования и повседневной активности больных.

Положительная динамика нейропатической симптоматики у больных ДПН под влиянием препарата Кокарнит, на наш взгляд, связана с непосредственным полимодальным механизмом действия его отдельных компонентов на патогенез формирования симптомов заболевания. Кокарнит является одновременно нейрометаболическим и ангиопротекторным средством, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, стимулирует метаболические процессы, улучшает трофику нервной ткани. В конечном итоге применение препарата за короткий период времени приводит к активации интраневральной нервной проводимости, уменьшению гипоксии эндоневральных стволов и усилению деятельности эндогенных антиноцицептивных систем, что способствует уменьшению степени нейропатической боли у пациентов.

Литература

1. Баранцевич Е.Р., Посохина О.В. Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета // Журнал неврологии и психиатрии. — 2010. — № 4. — С. 63–66.
2. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. — М.: Боргес, 2007. — 342 с.
3. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. — М.: «АММ ПРЕСС», 2012. — 568 с.
4. Данилова Л.И., Ярошевич Н.А. Сахарный диабет и его осложнения: клинические варианты диабетической нейропатии: учебно-метод. рекомендации. — Минск, 2009. — 61 с.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Клинические рекомендации. Эндокринология. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. — 304 с.
6. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. — М.: МИА, 2011. — 440 с.: ил.
7. Кукушкин М.Л. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004. — 420 с.
8. Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. — М.: МИА, 2011. — 496 с.
9. Литвиненко Л.А., Короленко Г.Г. Использование Кокарнита в комплексном лечении диабетической полинейропатии // Медицинские новости. — 2009. — № 3.
10. Маркин С.П. Поражение нервной системы при сахарном диабете: метод. пос. — М., 2008.
11. Строчков И.А., Моргоева Ф.А. Стратегия профилактики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета. — М., 2005. — 64 с.
12. Boulton A.J. et al. Diabetic somatic neuropathies // Diabetes Care, 2004; 27: 1458–1486.
13. Caselli A. Validation of the nerve axon reflex for the assessment of small nerve fibre dysfunction // J. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006; 77: 927–932.
14. Hansson P., Fields H., Hill R., Marchettini P. (eds). Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management. Seattle, WA: IASP Press, 2001; 21: 151–167.
15. Jensen W., Beck E. Treatment of the diabetic polyneuropathy: a controlled double blind study // Med Welt, 1987; 38: 838–841
16. Orstavik K. Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy // J Neurosci, 2006; 26: 11287–11294.
17. D. Ziegler et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Survey S2 and S3 // Diabetes Care, 2008; 31: 464–469.
18. Smith A.G. Ramachandran P., Tripp S., Singleton J.R. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy // Neurology, 2001; 57: 1701–1704.
19. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E. (EURODIAB Prospective Complications Study Group). Vascular risk factors and diabetic neuropathy // N Engl J Med, 2005; 352: 341–350.
20. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain // Diabetes Care, 2008; 31: 255–261.

www.cocarnit.ru

КОКАРНИТ

Трифосаденин	10 мг
Кокарбоксилаза (В ₁)	50 мг
Никотинамид (РР)	20 мг
Цианокобаламин (В ₁₂)	500 мкг



ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ ОРГАНИЗМА

-ПРЕПЯТСТВУЕТ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

-УЛУЧШАЕТ НЕРВНУЮ ПРОВОДИМОСТЬ

-УМЕНЬШАЕТ СТЕПЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

-ОКАЗЫВАЕТ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ, РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ И АНТИГИПОКСАНТНЫЙ ЭФФЕКТЫ

-СНИЖАЕТ СУБЪЕКТИВНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

-УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

ЛП-002839



WORLD MEDICINE

Pharmaceutical Company