

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КОКАРНИТ В ЛЕЧЕНИИ ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

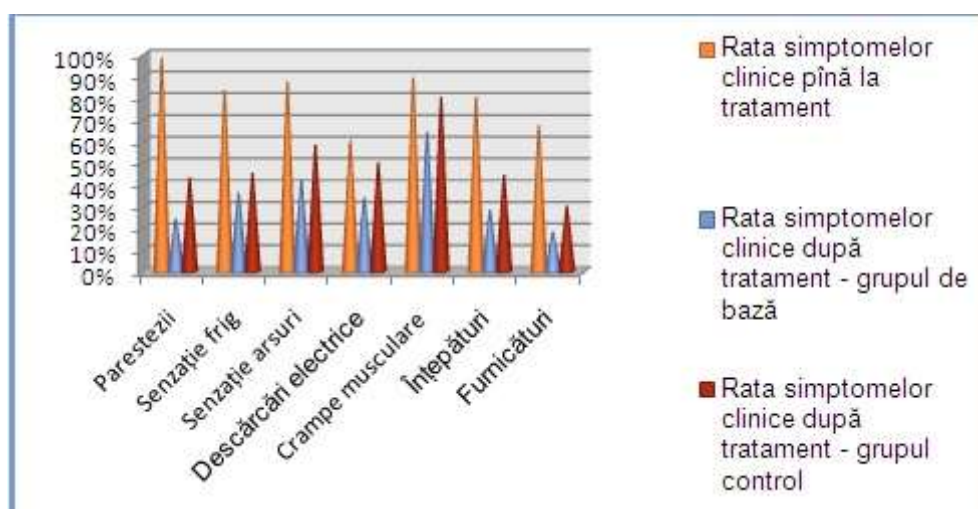
Лорина Вуду, Каролина Парпауц, Оксана Ткаченко. Кафедра эндокринологии ГУМФ «Н. Тестемицану»

Сахарный диабет (СД) приравняется к неинфекционной эпидемии XXI века, а развитие заболевания ведет к быстрой инвалидизации и высокой смертности, вызывая значительный экономический ущерб. (20)

Индикаторами декомпенсации сахарного диабета являются его хронические осложнения наиболее распространенным из которых является диабетическая полинейропатия (ДП) – имеющая гетерогенные механизмы развития, патологические изменения, симптомы и осложнения (15). Диабетическая нейропатия определяется у 14-20% пациентов с первично диагностированным сахарным диабетом 2 типа, а у пациентов с длительностью заболевания более 15 лет – в 50-70% случаев (4,5,10). Эти показатели возрастают в соответствии с использованием современных методов диагностики.

Определяющим фактором в патогенезе ДП являются биохимические процессы вызванные условиями абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, нарушения углеводного обмена, липидов и белков, с последующим повреждением аксонов и оболочки нервных волокон (демиелинизации), накоплением свободных радикалов, стимуляцией перекисного окисления липидов (оксидативный стресс), истощением ресурсов миоинозитола с нарушением тканевой активности насоса Na⁺-K⁺-АТФазы (1, 6, 7, 9, 11, 18).

Цель работы: оценка эффективности препарата Кокарнит в лечении ДП на ранних стадиях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.



Материал и методы исследования:

В течение 2009-2010гг в клинике эндокринологии Республиканской клинической больницы была исследована группа из 45 пациентов (32 женщины и 13 мужчин) с диагнозом дистальная симметричная полиневропатия. Критериями отбора были (по Р.В.

Дыск, Р.Д. Дыск, 1999): наличие сахарного диабета, хроническая длительная гипергликемия, присутствие сенсорно-двигательной дистальной полинейропатии, за исключением других причин сенсорно-двигательной полинейропатии (1,10). Группа исследования была разделена на две группы: основная (ОГ) - 39 пациентов и контрольная группа (КГ) - 6 больных. Каждому пациенту оценивали интенсивность клинических симптомов заболевания, определяли степень интенсивности боли по шкале McGill (0 эквивалентно отсутствию болевых точек, 1-6 баллов - низкая интенсивность боли, 7-14 баллов - умеренная боль, 15-20 баллов - очень сильная боль). Пациентам проводилась консультация невропатолога, были выполнены реовазограммы, ретиноскопия и исследование глазного дна. Пациенты в КГ принимали только базовое лечение: инсулин или пероральные гипогликемические препараты.

Пациенты в ОГ принимали комплексное лечение, состоящее из гипогликемической терапии и препарата Кокарнит. Кокарнит является комбинированным метаболическим препаратом, содержащий 10 мг АТФ, 50 мг кокарбоксилазы, 500мг цианокобаламина, 20 мг никотиамида. Благодаря действию этих компонентов улучшается процесс миелинизации нервных волокон и стимулируется функционирование аксонов, уменьшается гипоксия и метаболический ацидоз, улучшается тканевое дыхание. Кокарнит обеспечивает высокий уровень клеточной энергии. Пациенты из ОГ получали Кокарнит 2 мл, 1 раз в день, внутримышечно в течение 20 дней.

Результаты:

Средний возраст пациентов составлял $42,5 \pm 9,5$ года. Длительность заболевания (сахарного диабета): до 5 лет - 38 больных (84%), 5-10 лет - 7 пациентов (16%), > 10 лет - 0 пациентов (0%). Показатель уровня гликемии натощак у пациентов из исследуемой группы составлял в среднем 7-9 ммоль /л у 31 пациента (69%), 11-12 ммоль /л у 14 пациентов (31%), и > 12 ммоль /л - 0 пациентов (0%). В соответствии с индексом массы тела: 15 (33,3%) пациентов с нормальным весом, 23 (51,1%) пациентов с избыточным весом, 5 (11,1%) больных с I степенью ожирения, 2 (4,5%) пациентов с ожирением II ст. 0 (0%) пациентов с ожирением III ст. У 34 пациентов (75,6%) из исследуемой группы была определена артериальная гипертензия: ГБ I степени - у 26 пациентов (57,8%), ГБ II степени - у 6 пациентов (13,3%), ГБ III степени - 2 пациента (4,5%). Только у 11 пациентов (24,4%) - нормальное артериальное давление. Результаты ретиноскопии: не было обнаружено ретинопатии у 7 пациентов (15,6%), диабетическая непролиферативная ретинопатия у 33 пациентов (73,3%), диабетическая препролиферативная ретинопатия у 5 пациентов (11,1%). Жалобы пациентов были разнообразны: чувство онемения ног - 45 пациентов (100%), чувство холода - 32 пациентов (71%), мышечные судороги - 29 пациентов (64%), чувство покалывания - 15 пациентов (33%), чувство жжения - 13 пациентов (29%), чувство «мурашек по коже» нижних конечностей - 12 пациентов (27%), чувство "прохождения электрического тока" - 8 пациентов (17%). Болевой синдром нижних конечностей низкой интенсивности был определен у 22 пациентов (49%) включенных в исследование, умеренной интенсивности - у 23 пациентов (51%).

Пациенты были осмотрены невропатологом. Были рассмотрены тактильная и болевая чувствительность, мышечная сила, ахилловы рефлекс. Были получены следующие результаты: тактильная гипестезия - у 44 больных (98%) и гипестезия боли - 35 пациентов (78%), у 23 пациентов (52%) - снижение мышечной силы, и только у 15 пациентов (34%) - отсутствие ахиллова рефлекса. С целью уточнения диагноза и определения состояния

общего регионарного кровотока нижних конечностей, была выполнена реовазография как до лечения, так и после. Было констатировано: двустороннее уменьшение пульсового кровенаполнения у 37 (83%) пациентов и двустороннее нормальное пульсовое кровенаполнение у 8 (17%) пациентов из исследуемой группы.

Оценка состояния пациентов во время лечения: наиболее высокая эффективность лечения была у пациентов с наименьшей продолжительностью заболевания ($2,3 \pm 0,7$ года). Положительная динамика, а пациентов из ОГ наступила быстрее, уменьшение клинических симптомов наблюдалось уже на 6-7 день лечения, по сравнению с 11-12 днем лечения у пациентов из КГ. Таким образом, быстрее (на 4-5 день лечения для пациентов в ОГ и 11-12 день для пациентов в КГ) наблюдался регресс жалоб на чувство онемения и «мурашек» нижних конечностей (график 1). Более длительно сохранялись следующие симптомы: мышечные судороги, ощущение жжения (на 10-й день лечения для пациентов из ОГ, и до 18 дней для пациентов в КГ). Быстрее и более прогрессивно (на 4-5 баллов) уменьшилась интенсивность болевого синдрома в ОГ, по сравнению с КГ (0-1 баллов). Во время лечения не наблюдалось отклонений артериального давления.

Повторный неврологический осмотр показал более быстрое восстановление тактильной и болевой чувствительности у 40 пациентов (88,9%). У остальных пяти пациентов (11,1%) улучшение чувствительности наступило только в конце лечения. Восстановление мышечной силы и оживление ахиллова рефлекса было достигнуто только у 11 (24,4%) пациентов, включенных в исследование. Более быстрый эффект наблюдался у пациентов в основной группе - уже на 6-7 дней в то время, как у пациентов в контрольной группе - на 16-18 день лечения.

Показатели реовазография нижних конечностей позволили объективизировать положительную динамику (улучшение пульсового кровенаполнения) в основной группе: на 0,1 - у 23 пациентов (58,9%) 0,2 - у 10 пациентов (25,6%) , и у 6 пациентов (15,4%) - без изменений. Контрольная группа: 0,1 у 4 пациентов (66,7%) и у 2 пациентов (33,3%) - без изменений.

Обсуждения:

Важность максимально возможной нормализации гликемических показателей в качестве профилактики и лечения ДП была продемонстрирована в многочисленных ретроспективных и проспективных исследованиях (8,13,19,21).

В то же время патогенез ДП мультифакториальный, в особенности у пациентов с диабетом 2 типа, а в период установления диагноза ДП, патогенные механизмы, имеющие место в каскаде развития заболевания уже запущены. Таким образом, с клинической точки зрения, для соответствующей коррекции этой сложной проблемы необходим комплексный подход и помимо максимальной нормализации уровня глюкозы в крови важна коррекция метаболических изменений и симптоматическое лечение (1, 2, 12, 14, 16 22).

Необходимость применения витаминов группы В была продемонстрирована в клинических испытаниях с названием «Витамин В12 может быть более эффективным по сравнению с нортриптилин в лечении диабетической полинейропатии» (17). В этом рандомизированном, одно-слепом клиническом исследовании, было проведено сравнение эффективности приема витамина В12 парентерально и нортриптилина для симптоматического облегчения таких симптомов как: боль, онемение ног, чувство

жжения, чувство холода, судороги мышц и чувство "прохождения электрического тока". Были сопоставлены и параметры проводимости нерва, амплитуда проведения импульса, длительность и латентный период. В исследовании участвовала группа из 100 пациентов (50 в каждой группе). После лечения оценка боли на основании аналогичной шкалы снизилась на 3,66 единиц в группе с витамином В12 и 0,84 единиц в группе принимавшей нортриптилин ($P < 0,001$). Аналогичным образом, оценка парестезии снизилась на 2,98 единиц по сравнению с 1,06 единиц ($P < 0,001$). Снижение покалывания были на 3,48 и 1,02 единиц соответственно ($P < 0,001$). Изменения тактильной чувствительности, вибрации, параметров проводимости нерва были незначительными в обеих группах. В заключение следует отметить, что витамин В12 является более эффективным, чем нортриптилин в лечении симптоматической диабетической нейропатии.

Похожее клиническое исследование было проведено в Беларуси под названием "Использование препарата Кокарнит в лечении диабетической полинейропатии"(3). В этом исследовании, каждому пациенту была выполнена электронейромиография (до и после лечения препаратом Кокарнит в течении 20-30 дней). Результаты этого исследования показывают, что Кокарнит приводит к улучшению передачи нервных импульсов от периферических нервов, повышает функциональную активность этих мышц. Препарат оказывает положительное влияние на функциональное состояние периферических вегетативных нервных волокон, влияет на энергетический обмен, стимулирует регенеративные процессы.

Данные, приведенные выше, а также собственные результаты показывают, что использование основной антидиабетической терапии в комплексе с метаболическими препаратами, в частности в комбинации с Кокарнитом содержащий АТФ, никотинамид и витамины группы введёт к улучшению клинических признаков и нейрофизиологических показателей ДП, а результаты достигаются за короткий период времени (12-15 дней). Также очевидно, что начало терапии Кокарнитом с ранних стадий ДП, значительно улучшает эффективность лечения и прогноз заболевания.

Выводы:

- Основная антидиабетическая терапии в сочетании с метаболическим препаратом Кокарнит по сравнению с антидиабетической терапией в отдельности, позволяет получить более высокую эффективность и быстрое лечение ДП.
- У пациентов из основной группы улучшение клинической картины было более выраженным, по сравнению с пациентами из контрольной группе
- За более короткий срок уменьшились клинические симптомы у пациентов с наименьшей длительностью сахарного диабета ($2,3 \pm 0,7$ года).
- Наблюдался более выраженный и быстрый регресс (уже на 6-й день лечения) таких симптомов как: чувство онемения и покалывания нижних конечностей. За более длительный период регрессировали мышечные судороги и ощущение жжения (симптомы сохранялись и на 14-й день лечения).
- Комплексное лечение пациентов из основной группы привело к более выраженному снижению интенсивности боли по сравнению с пациентами из контрольной группы.
- Неврологический осмотр выявил более быстрое восстановление тактильной и болевой чувствительности в основной группе по сравнению с контрольной группой. Восстановление мышечной силы и оживление ахиллова рефлекса было достигнуто у 11 пациентов (24,4%).

Литература:

1. Балаболкин М. И., Чернышова Т. Е., Трусов В. В., Гурьева И. В. // Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение: учеб.-метод. пособие. — М.: Экспертиза, 2003.
2. Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. Лечение диабетической полинейропатии. *Врач.* 2000; 23–9
3. Литвиненко Л.А., Г.Г.Короленко „Использование Кокарнита в комплексном лечении диабетической полинейропатии.” (*Журнал "Медицинские новости" №3, ап.2009*)
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl. 1): S62–7.
5. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28 (4): 956-62.
6. Brownlee, M.: Diabetic complications: pathobiology of hyperglycemic damage and potential impact on treatment. In: *Complications of diabetes mellitus: pathophysiology and pathogenetically-based treatment options.* Eds: Thornalley, P. J., Kempler, P. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2009, 1–8
7. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S: Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 44:1973–1988, 2001;
8. DCCT Research group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561–8.;
9. Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, Litchy WJ, Dyck PJ, Klein CJ, Rizza RA, Pach JM, Klein R, Larson TS, Melton LJ 3rd., O'Brien PC: Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2282–2288 ;
10. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817-24.
11. Dyck PJ. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy.* Gries FA, E, Low PA, Ziegler D. (eds.) Stuttgart: Thieme, 2003;
12. Eckert M, Schejbal P. *Fortschr Med.* Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin, , 1992 Oct 20;110(29):544-8.;
13. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617–22
14. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T, and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group (2004) European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 363: 925–931
15. Llewelyn JG, Tomlinson DR, Thomas PK: Diabetic Neuropathies. In *Peripheral Neuropathy.* 4th ed. Dyck PJ, Thomas PK: Eds. Philadelphia, Elsevier 2005, p. 1951–199
16. Maiese K and Chong ZZ (2003) Nicotinamide: necessary nutrient emerges as a novel cytoprotectant for the brain. *Trends Pharm Sci* 24: 228–232.;
17. Talaei A, Siavash M, Majidi H, Chehrei A. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60 Suppl 5:71-6. Epub 2009 Feb 11

18. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH: EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341–350;
19. UK Prospective Diabetes study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPD S38. *BMJ* 1998;317:703–13.;
20. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43:957-973
21. Ziegler D: Glycemic control. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p. 91–96;
22. Ziegler Dan Treatment of Diabetic Neuropathy and Neuropathic Pain How far have we come?, MD, FRCPE *Diabetes Care* February 2008 vol. 31 no. Supplement 2 S255-S261;