

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Л. Жукова, доктор медицинских наук, профессор,
А. Гуламов, кандидат медицинских наук,
Е. Кузнецов
Курский государственный медицинский университет
E-mail: kuz-kursk@yandex.ru

Рассматриваются современные взгляды на патогенез диабетической полинейропатии (ДПН) и роль комплексных метаболических препаратов в лечении данного осложнения сахарного диабета. Приводятся результаты клинического исследования эффективности и безопасности препарата Кокарнит, позволяющие считать, что он может быть успешно использован в комплексном лечении ДПН.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение полинейропатии, нейротропы, витамины.

В последние годы в лечении и профилактике сахарного диабета (СД) и его осложнений достигнуты успехи. Однако СД по-прежнему представляет собой одну из самых актуальных проблем современной клинической медицины, что обусловлено его высокими распространенностью, инвалидизацией и смертностью лиц трудоспособного возраста [6].

К 2013 г. в мире было 382 млн больных СД. В связи со всеобщей тенденцией к старению населения и росту распространенности избыточной массы тела и ожирения численность больных СД, по данным экспертов ВОЗ, достигнет к 2035 г. почти 600 млн (International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013). В структуре причин смерти СД занимает 3-е место после онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Особая социальная значимость СД связана с его поздними осложнениями: микро- и макроангиопатиями, нейропатией. Вероятность развития при СД ишемии и инфаркта миокарда увеличивается более чем в 2 раза, почечной патологии – в 17 раз, гангрены ног – в 20 раз, гипертонии – более чем в 3 раза. Более 40% ампутаций ног, не связанных с травмами, являются следствием синдрома диабетической стопы.

Снижению качества жизни, нарушению трудоспособности и инвалидизации многих больных СД способствуют автономная нейропатия и дистальная полинейропатия. Именно поэтому так важно своевременно выявить нейропатию и начать необходимое лечение.

Современная медицина располагает множеством лекарственных препаратов для коррекции гипергликемии, являющейся основной причиной сосудистых нарушений, и лечения осложнений СД. Однако долгосрочный прогноз при СД и его осложнениях все-таки неблагоприятен из-за крайней трудности воздействия на хронические осложнения СД.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – осложнение СД, характеризующееся прогрессирующей гибелью нервных волокон, что приводит к потере чувствительности и развитию язв стопы. Именно ДПН – одно из наиболее частых осложнений СД, имеющее массу негативных последствий.

Периферическая форма ДПН проявляется симптомами нарушения функции периферического нерва при отсутствии иных причин. В основе ДПН лежит утрата нервных волокон – аксональная дегенерация и сегментарная демиелинизация. Согласно эпидемиологическим данным, в момент диагностики СД распространенность ДПН незначительна, но она прогрессивно нарастает по мере увеличения длительности существования заболевания и его усугубления.

Имеются 2 теории развития ДПН – сосудистая и метаболическая. Однако главную роль в ее патогенезе играет хроническая гипергликемия, запускающая ряд биохимических реакций, которые ведут к дегенерации и демиелинизации нервного волокна. Определенная роль в развитии ДПН принадлежит и гипогликемии. Как показывает практика, частые эпизоды данного состояния могут быть связаны с демиелинизацией нервного волокна и патологией переднего рога серого спинномозгового вещества. По мнению некоторых ученых, для ранних стадий развития нейропатии характерно преобладание метаболических факторов, сохраняющих свои позиции и при диффузном характере нервного повреждения. Для поздних же стадий и фокальных нейропатий больше характерны сосудистые изменения.

Главную роль в развитии микроциркуляторных нарушений играет увеличение образования конечных продуктов гликирования, что способствует нарушению структуры базальной мембраны капилляров. Кроме того, происходит образование и накопление в стенках сосудов большого количества липопротеидов низкой плотности, а также пролиферация гладкомышечных клеток. В результате перекисного окисления липидов формируются свободные радикалы, оказывающие разрушительное действие на эндотелий и уменьшающие синтез простагличина.

За последние несколько лет особое место в развитии ДПН отводят окислительному стрессу. Как известно, при СД повышено образование свободных радикалов и снижена антиоксидантная защита [1]. В основе патогенеза микрососудистых осложнений и атеросклероза лежит окислительный стресс. Немалую роль в развитии ДПН играют и жирные кислоты, уровень которых при СД снижен, что ведет к недостаточной нервной регенерации и разным структурным изменениям, к которым можно отнести аксональную атрофию.

Клинически ДПН проявляется снижением чувствительности всех модальностей в дистальных участках нижних конечностей, снижением коленных и ахилловых рефлексов, слабостью мышц стопы и голени, что способствует развитию язв стопы и может вести к ампутации конечности.

Комплексное лечение ДПН предусматривает строгую долговременную компенсацию основного заболевания [5], меры этиопатогенетического лечения, направленные на улучшение функции нервов, и симптоматическую терапию [2]. Из патогенетических средств традиционно назначают производные липоевой кислоты, метаболические, вазоактивные препараты и т.д. Широко применяются витамины группы В, получившие название нейротропных витаминов [6].

Одним из комплексных метаболических препаратов является Кокарнит – лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения (Е.И.П.И.Ко., Египет). Кокарнит – рационально подобранный комплекс метаболических веществ и витаминов (никотинамид, кокарбоксилаза, цианокобаламин, трифосфаденина динатрия тригидрат) [4], оказывающий комплексное действие.

Мы поставили перед собой задачу сравнить эффективность, безопасность и переносимость при ДПН препарата Кокарнит – лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения (2 мл 1 раз в сутки на протяжении 9 дней) – и раствора для внутримышечного введения (2 мл 1 раз в сутки на протяжении 9 дней); активные вещества – тиамин гидрохлорид (100 мг), пиридоксин гидрохлорид (100 мг), цианокобаламин (1 мг), лидокаин гидрохлорид (20 мг).

Исследование было открытым сравнительным контролируемым рандомизированным. 1-ю группу (n=30) составили пациенты, получавшие Кокарнит, 2-ю (n=30) – пациенты, получавшие раствор для внутримышечного введения.

Основным критерием эффективности препаратов была динамика нейропатической симптоматики по шкале TSS (Total Symptom Score – общая оценка симптомов невропатии), второстепенными – динамика нейропатической симптоматики по шкале NISLL (Neuropathy Impairment Score – оценка нейропатических нарушений для ног) и динамика качества жизни по опроснику SF-36. Эффективность терапии оценивали на всех визитах.

Динамику основного критерия оценивали, сравнивая нейропатическую симптоматику в конце и начале лечения;

анализ проводили, исходя из статистической гипотезы, что изучаемый препарат не уступает препарату сравнения. Гипотезу проверяли с помощью одностороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для разности средних значений основного критерия. Гипотезу считали подтвержденной, если правая граница рассчитанного одностороннего 95% ДИ лежала левее границы «не хуже», установленной для основного критерия: 1,5 балла по шкале TSS. Согласно полученным данным, граница одностороннего 95% ДИ для разности средних значений (Кокарнит-препарат сравнения = 0,44 балла со стандартной ошибкой среднего SE=0,61) основного критерия в конце лечения – 1,45 балла – лежит левее установленной границы «не хуже», составляющей 1,5 балла по шкале TSS. Таким образом, приняли статистическую гипотезу, что по основному критерию эффективность препарата исследования не уступает препарату сравнения (см. таблицу).

Дисперсионный анализ ANOVA с повторяющимися измерениями продемонстрировал наличие статистически значимой динамики всех симптомов по шкале TSS ($p < 0,001$), сходной в обеих группах ($p > 0,05$): боль ($p = 0,58$); жжение ($p = 0,05$); парестезии ($p = 0,28$); онемение ($p = 0,57$); общий счет по шкале ($p = 0,24$); см. рисунок.

Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA показал, что средняя динамика интенсивности симптомов в группах не различалась статистически значимо ни на одном из визитов ($p > 0,05$); исключение составил симптом «жжение» на 4-м визите ($p = 0,045$); в среднем изменение интенсивности было больше выражено в группе препарата сравнения.

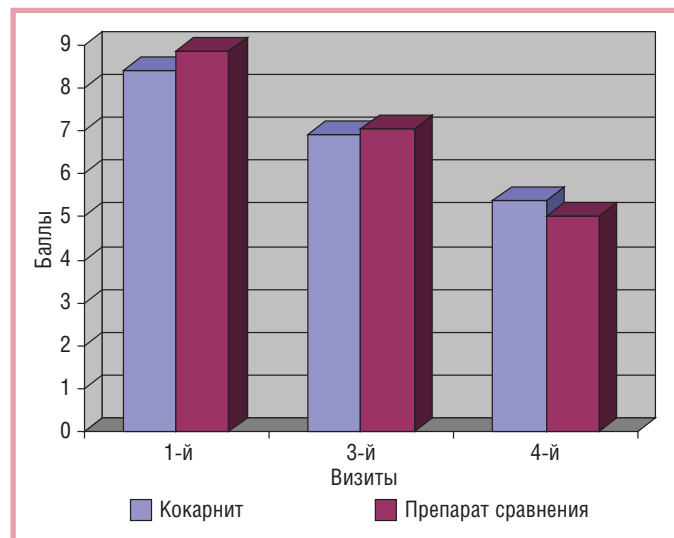
Таким образом, анализ основного критерия (динамика нейропатической симптоматики по шкале TSS) позволяет сделать вывод, что Кокарнит в лечении ДПН не уступает по этому критерию препарату сравнения.

Второстепенными критериями являлись динамика отрицательной нейропатической симптоматики по шкале NISLL и динамика качества жизни по опроснику SF-36. Дисперсионный анализ ANOVA с повторяющимися измерениями продемонстрировал статистически значимую динамику суммарной оценки нейропатической симптоматики по шкале NISLL в конце лечения исследуемым препаратом ($p < 0,001$), сходную в обеих группах ($p = 0,67$). Средние значения суммарной оценки по этой шкале исходно и на 4-м визите были несколько выше в группе препарата сравнения ($p = 0,017$). Дисперсионным анализом ANOVA с повторяющимися измерениями продемонстрирована также статистически значимая динамика: мышечной слабости по шкале NISLL в конце лечения исследуемым препаратом ($p < 0,001$), сходная в обеих группах ($p = 0,71$); чувствительности в конце лечения исследуемым препаратом ($p < 0,001$), сходная в обеих группах ($p = 0,87$). Средние значения оценки чувствительности по шкале NISLL исходно и на 4-м визите были несколько выше в группе препарата сравнения ($p = 0,005$). Дисперсионный анализ ANOVA не выявил статистически значимых различий средних показателей по этой шкале на 4-м визите с исходными показателями ($p > 0,05$).

Дисперсионный анализ ANOVA с повторяющимися измерениями продемонстрировал статистически значимую динамику в ходе исследования по всем подшкалам SF-36 ($p < 0,001$), сходную в обеих группах ($p > 0,05$), кроме подшкалы «Эмоциональное ролевое функционирование» ($p = 0,043$). В последнем случае в среднем улучшения были больше выражены в группе исследуемого препарата.

Нейропатическая симптоматика (в баллах по шкале TSS) в конце лечения по сравнению с исходным уровнем

Группа	Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
Кокарнит	-3,0153	2,52847	0,46163
Препарат сравнения	-3,8367	2,68121	0,48952



Динамика нейропатической симптоматики (в баллах по шкале TSS) в группах

Кокарнит

Комплексный кардионейропротектор

Источник энергии
организма



Дисперсионный анализ ANOVA не выявил статистически значимых различий средних показателей по подшкалам SF-36 на 3-м и 4-м визитах с исходными значениями ($p > 0,05$); исключение составила подшкала «Эмоциональное ролевое функционирование» ($p = 0,014$) на 3-м визите. В последнем случае в среднем улучшения были больше выражены в группе исследуемого препарата.

На протяжении периода исследования пациенты находились под наблюдением врачей-исследователей. Нежелательные эффекты препаратов оценивались по жалобам пациентов, данным физикального осмотра, результатам измерения основных жизненных показателей (АД, частота сердечных сокращений – ЧСС, частота дыхания – ЧД), лабораторным показателям (общий и биохимический анализы крови, анализ мочи), ЭКГ.

Анализ безопасности препаратов проводился для всех 60 пациентов на протяжении всего периода исследования. Двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с повторяющимися измерениями не выявил статистически значимой динамики средних величин указанных параметров ни в одной из сравниваемых групп ни на одном из визитов: систолическое АД ($p = 0,70$); диастолическое АД ($p = 0,21$); ЧСС ($p = 0,14$); ЧД ($p = 0,72$).

Данные физикального осмотра, проводившегося на каждом визите, и результаты анализа жизненных показателей показывают, что исследуемые препараты не оказывали негативного влияния на изучавшиеся параметры, т.е. препарат Кокарнит не уступает зарегистрированному препарату сравнения по показателям безопасности.

Клинический и биохимический анализы крови и анализ мочи проводили всем включенным в исследование пациентам, и эти данные расценивали в качестве параметров безопасности. В соответствии с протоколом исследования оценивали следующие параметры: данные общего анализа крови – количество эритроцитов, тромбоцитов, уровни гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу; биохимические показатели: содержание в сыворотке крови креатинина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общего и конъюгированного билирубина, глюкозы, уровень гликированного гемоглобина; данные общего анализа мочи, включая уровни глюкозы, ацетона, белка. Ни исходно (на 1-м визите), ни на 4-м визите не выявлено статистически значимых различий между группами по наличию/отсутствию отклонений перечисленных показателей от нормы ($p > 0,05$). Не выявлено также клинически значимых изменений данных лабораторных анализов на 4-м визите. Таким образом, можно сделать вывод, что применение Кокарнита и препарата сравнения не повлияло на лабораторные показатели пациентов, участвующих в исследовании.

Стандартную ЭКГ в 12 отведениях выполняли всем пациентам на 1-м и 4-м визитах. Ни исходно, ни на завершающем визите не выявлено статистически значимых различий между

группами по наличию/отсутствию клинически незначимых отклонений от нормы показателей ЭКГ, т.е. применение Кокарнита и препарата сравнения не повлияло на показатели ЭКГ пациентов, участвующих в исследовании.

Всего отмечено 25 нежелательных явлений (НЯ) у 13 (43,3%) пациентов, получавших Кокарнит, и 21 НЯ – у 15 (50%) пациентов группы контроля. 18 НЯ у 8 (26,7%) пациентов основной группы и 11 НЯ у 7 (23,3%) пациентов группы контроля, по мнению исследователей, относились к приему препарата и представляли собой местные реакции – боль и жжение в месте инъекций (описаны в инструкциях к исследуемому препарату и препарату сравнения как возможные побочные реакции). За время клинического исследования не наблюдалось ни одного серьезного НЯ. Ни одно НЯ не повлекло за собой исключения пациентов из исследования.

Оценка эффективности Кокарнита по первичному и вторичным критериям, оценка безопасности по данным анализа НЯ и объективных методов обследования позволяют сделать вывод, что по ряду параметров (в частности, по подшкале «Эмоциональное ролевое функционирование») улучшения больше выражены при приеме Кокарнита, чем препарата сравнения. Таким образом, препарат Кокарнит может быть успешно использован для лечения ДПН.

Литература

1. Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии // РМЖ. – 2005; 13 (6): 339–43.
2. Анциферов М.Б., Волковой А.К. Диагностика и лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом в амбулаторной практике // Рус. мед. журн. – 2008; 16 (15): 12.
3. Гуламов А.А., Жукова Л.А. Эпидемиологические показатели сахарного диабета первого и второго типа в г. Курске в 2002–2008 гг. // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2008; 4: 42–5.
4. Литвиненко Л.А., Короленко Г.Г. Использование Кокарнита в комплексном лечении диабетической полинейропатии // Мед. новости. – 2009; 3: 67–9.
5. Жукова Л.А., Гуламов А.А., Кузнецов Е.В. Роль процесса обучения больных сахарным диабетом типа 2 принципам самоконтроля и профилактики патологии нижних конечностей // Consilium Medicum. – 2014; 16 (10): 121–5.
6. Жукова Л.А. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом / Курск: КГМУ, 2006; 68 с.

COMBINATION THERAPY FOR DIABETIC POLYNEUROPATHY

Professor **L. Zhukova**, MD; **A. Gulamov**, Candidate of Medical Sciences;
E. Kuznetsov
Kursk State Medical University

The paper considers current views on the pathogenesis of diabetic polyneuropathy (DPN) and the role of complex metabolic agents in the treatment of this complication of diabetes mellitus. It gives the results of a clinical trial of the efficacy and safety of Cocarnit, which allow one to consider that it may be successfully used in the combination treatment of DPN.

Key words: diabetes mellitus, polyneuropathy treatment, neurotropic agents, vitamins.