

КОКАРНИТ: АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Е. Ших, доктор медицинских наук, профессор,
В. Кукес, академик РАН, профессор,
Н. Петунина, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: chih@mail.ru

Лекарственное средство Кокарнит – лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения (World Medicine Ltd, Великобритания) – представляет собой комбинацию нескольких действующих веществ (тифосаденина динатрия тригидрат, кокарбоксилаза, цианокобаламин, никотинамид). Кокарнит не только обеспечивает метаболические эффекты и синергизм анальгетического действия в комплексе с нестероидными противовоспалительными препаратами при комплексной терапии, но и обладает собственным обезболивающим потенциалом, что важно для повышения качества жизни пациентов с полинейропатиями, сопровождающимися болевым синдромом, который с трудом поддается фармакотерапии.

Ключевые слова: эндокринология, диабетическая полинейропатия, анальгетический эффект, Кокарнит, тиаминпирофосфат, цианокобаламин, аденозинтрифосфат, кокарбоксилаза.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) представляет собой значимую социально-экономическую проблему. Нарушение обмена веществ при сахарном диабете (СД) приводит так или иначе к поражению всех органов и систем организма. Инвалидизация и сокращение продолжительности жизни пациентов с СД являются следствием поздних сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических сосудов (макроангиопатии), а также ретинопатий, нефропатий, нейропатий (микроангиопатии). Полинейропатии характеризуются диффузным поражением нервных волокон, входящих в состав различных нервов, и занимают ведущее место среди неврологических осложнений соматических заболеваний. Распространенность ДПН варьирует в зависимости от используемых диагностических критериев. У больных СД частота нейропатии, диагностируемой на основании соответствующих симптомов, составляет около 25%, а по данным электромиографического исследования – 100% [1]. Как правило, клинические симптомы развиваются спустя 5–10 лет после начала основного заболевания. Существует мнение, что не менее чем у 10% пациентов СД верифицируется только после манифестации нейропатии [2].

Метаболические изменения преимущественно поражают сенсорные нервные волокна, в результате чего возникают парестезии и боли. Многие авторы видят определенные перспективы лечения ДПН не только в борьбе с гипергликемией, но и в терапии, направленной на улучшение метаболизма нервной ткани. Кроме того, для улучшения качества жизни

(КЖ) пациентов важное значение имеет и снижение болевых ощущений.

Как правило, метаболические препараты используются в составе комбинированной фармакотерапии при разных заболеваниях и имеют второстепенное значение, однако при нейропатиях их роль возрастает, поскольку нарушения метаболизма являются в данном случае важным звеном патогенеза. В последние годы стало известно, что некоторые метаболические средства могут оказывать анальгетическое действие, что несколько изменяет их роль в лечении полинейропатии. С другой стороны, ряд витаминов способны изменять активность ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, в частности нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и усиливать их фармакодинамическую эффективность.

Таким образом, рационально составленный терапевтический комплекс, содержащий витамины и метаболические средства, может существенно повысить эффективность терапии и улучшить КЖ пациентов с ДПН.

АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ И ПУРИНОВАЯ АНАЛГЕЗИЯ

Аденозинтрифосфат (АТФ) традиционно относят к метаболическим средствам, что неполностью характеризует его фармакологическое воздействие. В начале 1970-х годов была сформулирована гипотеза о медиаторной роли АТФ [3]. Показано, что адениновые нуклеотиды и АТФ способны регулировать многие внутриклеточные процессы посредством влияния на специфические – пуриновые (P) рецепторы, благодаря чему при гипоксии тканей АТФ выступает в роли внутриклеточного и межклеточного регулятора функций клетки. Влияние АТФ на передачу рецепторного сигнала сопровождается изменением генной экспрессии и усилением активности ряда ферментативных комплексов, что и определяет метаболизм клетки в целом [4, 5].

В литературе описаны анальгетические эффекты аденозина. Рассматривая вопрос о центральных механизмах пуриновой анальгезии, выделяют эффекты, развивающиеся на сегментарном уровне и в супрасегментарных отделах центральной нервной системы (ЦНС). Продемонстрировано, что аденозин ингибирует залповую импульсацию как ноцицептивных, так и не ноцицептивных нейронов задних рогов, которая считается отражением меры активации афферентных путей. Это ингибирование развивается, по крайней мере, частично, вследствие открытия калиевых каналов с последующей гиперполяризацией постсинаптической мембраны и формированием ингибиторного постсинаптического потенциала.

Еще раньше были вскрыты пресинаптические механизмы антиноцицептивного действия аденозина. Так, J. Phillis и соавт. еще в 1978 г. продемонстрировали этот феномен для первичных афферентных терминалей на уровне спинного мозга, а в последующем было показано, что аденозин тормозит высвобождение ноцицептивных медиаторов – глутамата, субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина [6]. Сегодня нет данных о точной локализации пуринергического антиноцицептивного центра в ЦНС, но его существование косвенно подтверждается рядом работ. Установлен факт противовоспалительного действия пуринов, которое развивается большей частью на периферии и вносит весомый вклад в их анальгетический эффект в целом. Существенную роль в развитии пуриновой анальгезии играет не прямой противовоспалительный эффект, заключающийся в улучшении микроциркуляции, особенно

на уровне сосудов диаметром <20 мкм. В результате срыва воспалительной вазоконстрикции вымываются медиаторы воспаления – простагландины, гистамин, брадикинин, серотонин, субстанция P и т.п. – и невоспалительные алгогены – протоны, ионы калия, вызывающие феномен периферической сенситизации, что ведет к повышению порога возбуждения свободных нервных окончаний и деактивации «молчащих» ноцицепторов [7].

К настоящему времени накоплен обширный фактический материал, свидетельствующий о том, что пуриновые рецепторы могут представлять собой мишень для фармакологического воздействия АТФ, обеспечения адаптационных процессов клеток и тканей организма. Эффект определяется рецептором, на который воздействует молекула АТФ, степенью и длительностью воздействия. Принципиальный момент для понимания эффектов АТФ – внутрисинаптическая комедияция мессенджеров, поскольку физиологический ответ клетки является результатом суммарного влияния на ее рецепторный аппарат. Установлен факт медиаторного воздействия АТФ наряду с норадреналином и нейропептидом Y в синапсах автономной нервной системы. После выделения в синаптическую щель АТФ взаимодействует с пуриновыми рецепторами постсинаптической мембраны 2 типов. Пуриновые рецепторы 1-го типа (P1) более чувствительны к аденозину, 2-го типа (P2) – к АТФ. Особое значение приобретает рецепторная медиация в условиях активирования фосфолипазы C при ишемии. В данном случае сама фосфолипаза C является мессенджером, опосредующим защитный эффект пуриновой медиации [8, 9].

Препараты системного действия на сегодня – универсальные анальгетики. Снижение ноцицептивного воздействия объясняется взаимодействием с рецепторами синаптических контактов или свободной мембраны тех или иных нейронов афферентного пути. Возможность применения аденозина в качестве альтернативного опиоидом основного анальгетика во время поверхностных операций на шее, вмешательств на плечевом суставе и молочной железе была впервые продемонстрирована в 1992 г. A. Sollevi из Каролинского института (Стокгольм). Инфузию аденозина (раствор чистого, нефосфорилированного нуклеозида в специальном буфере) начинали за 5–10 мин до начала операции и заканчивали вместе с прекращением ингаляции изофлурана. Скорости введения агониста пуринового рецептора варьировали, ориентируясь на уровни АД и частоту сердечных сокращений, увеличивая ее до 100 мкг/кг⁻¹/мин⁻¹ на наиболее агрессивных этапах операции. Никаких клинических признаков недостаточного уровня интраоперационного обезболивания – двигательной активности, мимики, слезотечения, тахикардии и гипертензии >125% от исходных величин – ни в одном наблюдении не отмечено. Кожные покровы пациенток были обычной окраски и теплыми на ощупь. Ни у одной больной не потребовалось увеличения концентрации изофлурана до >1 об.%. Более того, в 1-е послеоперационные сутки ни одна пациентка не потребовала введения >10 мг морфина, а 2 больные вообще отказались от применения опиоидов [10].

В дальнейших работах шведских специалистов вмешательства на разных областях тела послужили основой для моделирования разных вариантов острой боли: операции на молочной железе (75 больных) моделировали острую поверхностную боль, хирургия плечевого сустава представляла собой модель глубокой соматической боли (30 наблюдений), а боль при гистерэктомии (41 человек) классифицировалась

как висцеральная. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что при всем разнообразии вариантов острой боли агонисты пуриновых рецепторов во всех случаях давали обезболивающий эффект.

В большинстве зарубежных исследований для изучения эффективности интраоперационного применения агонистов пуриновых рецепторов использовали раствор аденозина. В литературе проанализировано анальгетическое действие и собственно АТФ: инфузия АТФ во время остеотомии орофациальной области способствовала снижению потребности в обезболивающей терапии в периоперационном периоде [11].

Анальгетическая активность агонистов пуриновых рецепторов подтверждена на модели ишемической боли у добровольцев [12]. В исследовании с участием добровольцев показано также, что ступенчатое повышение темпа введения АТФ—Na с 10 до 80 мкг кг⁻¹/мин⁻¹ позволило выявить эффективность препарата на модели острой ноцицептивной боли; в этом же эксперименте с введением антагониста пуриновых рецепторов теofilлина (эуфиллина) доказано существование базальной (фоновой) активности пуринергического компонента целостной антиноцицептивной системы организма [13].

В нескольких статьях описана высокая эффективность агонистов пуриновых рецепторов у пациентов, страдающих хронической болью. Это — публикации о контролируемых и мультицентровых исследованиях, в которых продемонстрировано, что у некоторых больных даже однократная инфузия аденозина со скоростью 40 мкг/кг⁻¹/мин⁻¹ на длительное время полностью избавляла их от неприятных болевых ощущений [14, 15].

Таким образом, в литературе достаточно данных о существовании пуринергического компонента антиноцицептивной системы организма, а эффективность неселективных агонистов пуриновых рецепторов как веществ с анальгетическими свойствами многократно доказана при использовании у добровольцев, больных в послеоперационном периоде и лиц, страдающих нейропатической болью [13].

Аденозин, а также аденозинмонофосфат, аденозиндифосфат и АТФ — агонисты особых пуриновых рецепторов, среди которых особенно значимы А₁-рецепторы. Активация этих рецепторов ведет к подавлению аденилатциклазы и уменьшению выброса медиаторов. Тифосаденин динатрия тригидрат (АТФ), входящий в состав комбинированного препарата Кокарнит, можно рассматривать не только как средство обеспечения энергетических потребностей клетки, но и как компонент препарата, имеющий собственную анальгезирующую активность.

МЕХАНИЗМЫ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

На сегодня значительное место в патогенетической терапии ДПН занимает применение нейротропных комплексов витаминов группы В, что обусловлено следующими причинами. Во-первых, нейротропные комплексы положительно влияют на метаболизм нервной ткани; во-вторых, существуют данные о способности витаминов группы В уменьшать выраженность болевого синдрома.

Кокарбоксилаза (тиаминпирофосфат — ТПФ) является фосфорилированной формой тиамин (витамин В₁); она необходима организму как кофермент для 4 многокомпонентных ферментных комплексов, связанных с метаболизмом углеводов и аминокислот. Пируватдегидрогеназа,

α-кетоглутаратдегидрогеназа и дегидрогеназа кетокислот с разветвленной цепью (ВСКДН), каждая из которых содержит различные ферментные комплексы, обнаружены в клеточных органеллах, называемых митохондриями. Они катализируют декарбоксилирование пирувата, α-кетоглутаровой кислоты и аминокислот с разветвленной цепью с образованием ацетил-кофермента А (КоА), сукцинил-КоА, а также производных разветвленных аминокислот соответственно. Все эти вещества играют важную роль в протекающем по циклу трикарбоновых кислот (цикл Кребса) производстве энергии из пищи. Аминокислоты с разветвленной цепью, включая лейцин, изолейцин и валин, в конечном счете деградируют в ацетил-КоА и сукцинил-КоА — «топливо», необходимое для цикла трикарбоновых кислот. Катаболизм перечисленных аминокислот способствует также производству холестерина и азота для синтеза нейромедиаторов, глутамата и γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). В дополнение к тиаминным коферментам каждому из дегидрогеназных комплексов требуется ниацинсодержащий кофермент (NAD), рибофлавинсодержащий кофермент (FAD) и липоевая кислота [16].

Транскетолаза катализирует важные реакции другого метаболического пути, происходящего в цитозоле и известное как пентозофосфатный путь. Один из наиболее важных промежуточных продуктов данного пути — рибоза-5-фосфат. Фосфорилированные 5-углеродные сахара требуются для синтеза высокоэнергетических рибонуклеотидов, таких как АТФ и гуанозинтрифосфат. Нуклеотиды являются строительными блоками нуклеиновых кислот, ДНК и РНК. Пентозофосфатный путь обеспечивает протекание различных анаболических процессов, в том числе синтеза жирных кислот, при участии ниацинсодержащего кофермента НАДФН, который необходим для ряда биосинтетических реакций. С этой целью в состав препарата Кокарнит добавлен никотинамид, который является производным от ниацина и необходим организму для образования коферментов никотинамидадениндинуклеотида и никотинамидадениндинуклеотидфосфата.

Механизм действия тиамин при ДПН в данном случае связан прежде всего с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, что ослабляет токсический эффект гипергликемии. Конечные продукты гликирования (КПГ) образуются вследствие присоединения глюкозы к структурным белкам, в частности к белкам миелина, что приводит к изменению их конформации и может нарушать их функционирование. КПГ поглощаются макрофагами и могут способствовать демиелинизации нервных волокон. Таким образом, тормозя гликирование белков, тиамин и его активный метаболит — ТПФ могут блокировать развитие нейропатии у больных СД и способствовать регрессу уже развившегося поражения нервных волокон. Активируя транскетолазу в клетках эндотелия, препараты тиамин способствуют улучшению микроциркуляции — еще одного важного фактора развития полинейропатий.

Некоторыми авторами отмечено снижение концентрации тиамин у больных с ДПН. Восполнение дефицита тиамин исключительно важно для обеспечения энергетического метаболизма нервной ткани и, в частности для восстановления нормального аксонального транспорта в нервных волокнах. В эксперименте показано, что витамин В₁ самостоятельно или в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂ может уменьшать нейропатическую боль — одно из наиболее тяжелых проявлений

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

ДПН, стимулируя естественную антиноцицептивную систему на уровне спинного мозга через активацию гуанозинмонофосфатциклазы [17].

Тиамин в активной коферментной форме представляет собой ТПФ или кокарбоксилазу и играет ключевую роль в энергетическом метаболизме, в частности в цикле Кребса. Выполняя функции кофактора углеводного обмена, тиамин является также модулятором нейромышечной передачи, связываясь с п-холинэргическими рецепторами. Опосредованно он участвует в метаболизме нейротрансмиттеров – серотонина и ГАМК, которые играют важную роль в подавлении боли, в обмене глутатиона, проявляя тем самым антиоксидантную активность. Важную роль в лечении осложнений СД играет способность тиамина в высоких концентрациях блокировать гликирование белка.

Для лечения болевого синдрома витамины применяются с 50-х годов прошлого века. Имеется база результатов доклинических и клинических исследований последних лет, подтверждающая обезболивающий эффект витаминов группы В при ноцицептивной и невропатической боли.

При сдавлении дорсального ганглия или наложении лигатуры на седалищный нерв вводимые интраперитонеально витамины В₁, В₆ и В₁₂ уменьшали температурную гипералгезию. Повторное введение этих витаминов вызывало стойкое уменьшение температурной гипералгезии, причем комбинация витаминов группы В давала синергетический эффект при обеих моделях невропатической боли [18]. В эксперименте с тактильной аллодинией, вызванной лигатурой, наложенной на корешок спинального нерва, показано, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) значительно уменьшают аллодинию, причем наиболее выраженный дозозависимый эффект наблюдался при введении В₁₂ (73% случаев) и тиамина (58%). Одновременное введение тиамина или цианокобаламина с дексаметазоном значительно увеличивало антиаллодинический эффект (90% случаев) [19]. На аналогичной экспериментальной модели невропатической боли показано, что тиамин и цианокобаламин могут значительно уменьшать боль, а лучший эффект получен при комбинации витаминов В₁ и В₁₂ с габапентином. Габапентин в больших дозах при назначении в режиме монотерапии для лечения боли значительно уменьшал аллодинию, но вызывал нарушения координации. Комбинацией габапентина с тиамином или цианокобаламином удалось добиться аналогичного эффекта в отношении боли при меньшей дозе габапентина и без изменения координации [20].

Действие витамина В₁₂ на невропатическую боль подтверждается тем, что он уменьшает экспериментальную тактильную аллодинию, вызванную лигатурой, наложенной на корешок спинального нерва [21]. Витамины группы В влияют на активность ноцицептивных нейронов ЦНС. В эксперименте показано, что активность ноцицептивных нейронов, связанная со стимуляцией С-волокон седалищного нерва при инфузиях комплекса витаминов В, дозозависимо уменьшается. Более эффективны инфузии пиридоксина и цианокобаламина. Курсовое назначение инфузий витаминов группы В более эффективно, чем их однократное применение. Механизм действия цианокобаламина заключается в уменьшении высвобождения возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в нервных терминалах ЦНС [22, 23].

Влияние витаминов группы В на ноцицептивную боль подтверждено на фармакологической модели формалино-

вого воспаления. Сравнивали антиноцицептивный эффект диклофенака, его комбинации с витаминами В₁, В₆, В₁₂ и только витаминов В₁, В₆, В₁₂ при пероральном приеме. Антиноцицептивный эффект витаминов подтверждает воздействие комбинации витаминов В₁, В₆, В₁₂ на синтез и (или) действие аллогенов воспаления. Возможный механизм антиноцицептивного действия – снижение витаминами группы В активности различных изоформ протеинкиназы С.

В контролируемом исследовании эффективности лечения витамином В₁₂ в дозе 1000 мкг в течение 10 дней 60 пациентов с хроническими люмбаго и поясничными компрессионными радикулопатиями отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), в сравнении с таковым при приеме плацебо, причем исходная интенсивность боли была >60 мм [24]. Сравнение эффективности парентерального введения витамина В₁₂ и нортриптилина в 2 группах по 50 больных с болевой ДПН показало, что витамин В₁₂ более эффективно уменьшал жгучие и стреляющие боли, парестезии и ощущение холода [25].

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В НА ВЫРАЖЕННОСТЬ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НПВП

В экспериментальных исследованиях показано, что введение ТПФ несколько ослабляет проявления адьювантного артрита у крыс и значительно потенцирует действие ортофена, а недостаточность тиамина усиливает адьювантную боль и ослабляет фармакологический эффект ортофена. Потенцирующее действие ТПФ, очевидно, связано с торможением инактивации ортофена, поскольку у экспериментальных животных существенно замедляется выведение его активной (неизменной) формы из плазмы крови и уменьшается количество метаболитов ортофена.

Если введение только ортофена тормозило развитие отека на 28%, то ортофен, введенный на фоне тиаминдифосфата (ТДФ), подавлял экссудацию уже на 41%. На модели адьювантного артрита было выявлено незначительное (30% от эффекта ортофена) противовоспалительное действие ТДФ, который к тому же потенцировал эффект ортофена. Сочетанное влияние обоих препаратов на течение адьювантного артрита характеризовалось подавлением развития отечности воспаленных суставов на 38%, тогда как эффект ортофена и ТДФ в отдельности составлял соответственно 24 и 8% [27].

Отечественными экспериментальными исследованиями установлено, что введение ТДФ усиливает противовоспалительную активность индометацина и напроксена у крыс с адьювантным артритом, причем потенцирующий эффект в большей степени проявлялся в отношении индометацина, что, вероятно, связано с более коротким периодом его полувыведения, удлинение которого под влиянием ТДФ и обеспечило усиление его активности [28].

Сравнительное фармакокинетическое исследование у пациентов с дорсопатиями, принимавших диклофенак (100 мг) в режиме монотерапии в течение 7 дней и диклофенак в той же дозе на фоне приема комплекса витаминов, продемонстрировало, что во 2-м случае во всех точках фармакокинетической кривой отмечалась статистически достоверно более высокая концентрация диклофенака в крови, чем в 1-м случае. При курсовом приеме диклофенака на фоне нагрузочных доз витаминов группы В наблюдалось также статистически достоверно существенно более длительное содержание суб-

максимальных концентраций диклофенака — до 6 ч после приема препарата — против 2 ч в случае курсового приема диклофенака без витаминов. В случае перорального приема диклофенака в дозе 100 мг на фоне приема 4 таблеток витаминов площадь под фармакокинетической кривой составила 6061,6 нг/мл, что в 2,5 раза больше, чем при приеме диклофенака без витаминов [29].

Равновесная концентрация диклофенака в плазме крови у пациентов, получавших терапию этим препаратом в сочетании с нагрузочными дозами витаминов группы В, составила $56,3 \pm 7,9$ нг/мл — статистически достоверно больше, чем у пациентов, получавших диклофенак в режиме монотерапии, — $22,8 \pm 2,1$ нг/мл; регрессия рангового индекса боли за период наблюдения составила у пациентов этих групп соответственно 42,9 и 23,8%. В течение всего периода наблюдения у пациентов, принимавших диклофенак на фоне приема витаминов группы В, болевой синдром был выражен статистически значимо меньше, чем у пациентов, принимавших только диклофенак (оценка по ВАШ, индексу боли и ранговому индексу боли в соответствии с опросником Мак-Гилла [29]).

Усиление фармакодинамического эффекта диклофенака при его комбинации с комплексом витаминов группы В объясняется ингибирующим влиянием последних на ряд ферментов в печени, особенно гидроксилазы и деметилазы, что приводит к замедлению биотрансформации диклофенака и усилению его обезболивающего эффекта [27, 28, 30].

ПРЕИМУЩЕСТВА ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ

Согласно данным разных авторов, распространенность дефицита витамина В₁₂ среди лиц пожилого возраста колеблется от 5 до 40% в зависимости от методов диагностики и принятых референсных значений [26]. У лиц старших возрастных группах высока частота атрофического гастрита и связанной с ним мальабсорбции кобаламина. Недостаток цианокобаламина может быть обусловлен также длительным приемом метформина при СД. Наличие многочисленных препаратов для приема внутрь, содержащих витамин В₁₂, не решает проблемы адекватного лечения как гиповитаминоза, так и заболеваний, в комплексной терапии которых используется цианокобаламин. Сложная пространственная конфигурация его молекулы делает его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) одной из наиболее сложных среди аналогичных процессов в ЖКТ. Для успешного всасывания В₁₂ требуется присутствие и адекватное функционирование микрофлоры ЖКТ, 2 специфических рецепторов и 2 трансмембранных транспортеров. В кишечнике пищевой витамин В₁₂ подвергается воздействию HCl и пепсина, далее свободный цианокобаламин секвестрируется гаптокоррином (из слюны и желудочного сока). Высвобождение цианокобаламина из его связи с гаптокоррином происходит на поверхности кишечника, где он связывается с внутренним фактором, формируя комплекс цианокобаламин—внутренний фактор. Последний связывается с мембранным рецептором кубилином, локализованным на люминальной поверхности энтероцита. В связи с исключительно низкой биодоступностью цианокобаламина в лечебных целях наиболее эффективно использование его лекарственных форм для парентерального применения.

Эффективность водорастворимого витамина В₁, принимаемого внутрь, также ограничивается его низкой биодоступностью — всего 1,5%. Абсорбция тиамин в ЖКТ осуществляется в результате реализации двойного дозоза-

висимого механизма. В физиологических условиях тиамин всасывается путем активного Na⁺-зависимого транспорта, а при его концентрации в кишечнике >2 мкмоль/л включается пассивная диффузия, что приводит к некоторому повышению абсорбции. Однако максимально может всосаться не более 10% дозы и не более 8–15 мг/сут. К тому же в кишечнике тиамин разрушается под воздействием фермента тиаминазы.

Кроме того, при СД нарушается всасывание микронутриентов и витаминов, в том числе из ЖКТ. СД может явиться причиной формирования синдрома мальабсорбции, что приводит к неэффективности перорального назначения ряда компонентов.

Эффективность витаминотерапии нередко ограничивается фармакокинетическими особенностями соответствующих микронутриентов. У пациентов с ДПН при достаточно высокой вероятности формирования синдрома мальабсорбции эффективность лекарственного средства существенно зависит от формы выпуска и пути введения. При парентеральном введении компонентов биодоступность их выше, они быстрее включаются в метаболические процессы и время введения не зависит от приема пищи. Поэтому для достижения фармакодинамического эффекта при лечении ДПН предпочтительны лекарственные формы для парентерального применения.

Лекарственное средство Кокарнит — лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения (World Medicine Ltd, Великобритания) — представляет собой комбинацию нескольких действующих веществ: тифосаденина динатрия тригидрата, кокарбоксилазы, цианокобаламина, никотинамида. Исторически сложившаяся клиническая практика совместного назначения НПВП и комплекса витаминов группы В в последние годы получила экспериментальное обоснование. Установлено, что витамины группы В дозозависимо усиливают антиноцицептивную активность НПВП.

Рациональный состав препарата Кокарнит — лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения (World Medicine Ltd, Великобритания) — обеспечивает не только метаболические эффекты и синергизм анальгетического действия в комплексе с НПВП при комплексной терапии, но и обладает собственным анальгетическим потенциалом, что важно для повышения КЖ пациентов с полинейропатиями, сопровождающимися болевым синдромом, который с трудом поддается фармакотерапии.

У пациентов с ДПН при достаточно высокой вероятности формирования синдрома мальабсорбции лекарственная форма препарата для парентерального применения обеспечивает более высокие биодоступность его компонентов и скорость их включения в метаболические пути, чем лекарственные формы для перорального приема.

Литература

1. Галиева О.Р., Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Лечение нейропатической нейропатии // *Международ. неврол. журн.* — 2008; 1: 77–81.
2. Грацианская А.Н. Лечение диабетической полинейропатии // *Трудный пациент.* — 2009; 8–9.
3. Burnstock G. Co-transmission // *Arch. Int. Pharmacodyn.* — 1990; 304: 7–33.
4. Pelleg A., Belhassen B., Iliia R. et al. Comparative electrophysiologic effects of adenosine triphosphate and adenosine in the canine heart: influence of atropine, propranolol, vagotomy, dipyridamole and aminophylline // *Am. J. Cardiol.* — 1985; 55 (5): 571–6.

5. Robinson D., Wang P., Chaudry J. Administration of ATP-MgCl₂ after trauma haemorrhage and resuscitation restores the depressed cardiac performance // *J. Surg. Res.* – 1997; 69 (1): 159–65.
6. Li X., Eisenach J. Adenosine reduces glutamate release in rat spinal synaptosomes // *Anesthesiology*. – 2005; 103 (5): 1060–5.
7. Карелов А.Е., Захаров Д.А., Лебединский К.М. и др. Новые технологии в анестезиологии: пуриновая анальгезия // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. – 2008; Сер. 11: Прил. к вып. 1.
8. Robinson D., Wang P., Chaudry J. Administration of ATP-MgCl₂ after trauma haemorrhage and resuscitation restores the depressed cardiac performance // *J. Surg. Res.* – 1997; 69 (1): 159–65.
9. Козловский В.А., Шмалий В.И. АТФ как мессенджер и мессенджер как мишень терапевтического воздействия // *Лики Украины*. – 2008; 3 (119): 48–52.
10. Карелов А.Е., Лебединский К.М. Анальгетические адьюванты или альтернативные анальгетики? // *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* – 2013; 10 (6): 72–80.
11. Handa T., Fukuda K., Hayashida M. et al. Effects of intra-venous adenosine 5'-triphosphate on intraoperative hemodynamics and postoperative pain in patients undergoing major orofacial surgery: a double-blind placebo-controlled study // *J. Anesth.* – 2009; 23 (3): 315–22.
12. Segerdahl M., Karelov A. Experimentally induced ischaemic pain in healthy humans is attenuated by the adenosine receptor antagonist theophylline // *Acta Physiol. Scand.* – 2004; 180 (3): 301–6.
13. Карелов А.Е., Горохов К.А., Алеева Р.Ш. и др. Эффекты активации и блокады пуриновых рецепторов при сильном ноцицептивном раздражении у добровольцев // *Эфферент. терапия*. – 2010; 16 (3): 86–90.
14. Belfrage M., Sollevi A., Segerdahl M. et al. Systemic adenosine infusion alleviates spontaneous and stimulus evoked pain in patients with peripheral neuropathic pain // *Anesth. Analg.* – 1995; 81 (4): 713–7.
15. Borsook D., Kussman B., George E. et al. Surgically induced neuropathic pain: understanding the perioperative process // *Ann. Surg.* – 2013; 257 (3): 403–12.
16. Ших Е.В., Махова А.А. Витамины в клинической практике. Под ред. акад. РАН Кукеса В.Г. / М.: Практическая медицина, 2014; с. 367.
17. Левин О.С. Применение бенфотиамин в лечении дисметаболических полинейропатий http://www.voed.ru/benfotiamin_dismetab_polyneiro.htm
18. Wang Z., Gan Q., Rupert R. et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combinatuin inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron loss // *Pain*. – 2005; 114: 266–77.
19. Caram-Salas N., Reyes-Garcia G., Medina-Santillan R. et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // *Pharmacology*. – 2006; 77 (2): 53–62.
20. Mixcoatl-Zecuati T., Quinonez-Bastidas G., Caram-Salas N. et al. Synergistic antiallodinic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* – 2008; 30: 431–41.
21. Granados-Soto V., Sanchez-Ramirez G., La-Torre M. et al. Effect of diclofenac on the antiallodinic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* – 2004; 47: 92–4.
22. Hung K., Wang C., Huang C. et al. Cyanocobalamin, vitamin B12, depresses glutamate release through inhibition of voltage-dependent Ca²⁺ influx in rat cerebrocortical nerve terminals // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009; 602 (2–3): 230–7.
23. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Эффективность витаминов группы В при лечении болевых синдромов // *ПМЖ. Неврология*. – 2010; 18 (10): 1–4.
24. Mauro G., Martorana U., Cataldo P. et al. Vitamin B in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2000; 4 (3): 53–8.
25. Talaei A., Siavash M., Majidi H. et al. Vitamin B(12) may more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy // *Int. J. Food. Sci. Nutr.* – 2009; 12: 1–6.
26. Lindenbaum J. et al., 1994; H.W. Baik et al., 1999; R. Carmel et al., 2000; R. Clarke et al., 2003; S. Loikas et al., 2007
27. Пентюк А.А., Станиславчук Н.А., Борисенко Б.А. Модификация фармакокинетики ортофена и его анальгетической активности индукторами и ингибиторами активности ферментов метаболизма ксенобиотиков и тиаминдифосфатом // *Фармакол. и токсикол.* – 1989; 52 (4): 61–4.
28. Горшков В.К. Влияние производных тиамин и рибофлавина на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и фармакологический эффект анальгетиков // *Вопр. мед. химии*. – 1995; 41 (5): 42–5.
29. Ших Е.В., Махова А.А., Еременко Н.Н. Место витаминов группы В и липоевой кислоты в фармакотерапии полинейропатий // *ПМЖ. Неврология*. – 2015; 12: 674–80.
30. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins // *Schmerz*. – 1998; 12 (2): 136–41.

KOKARNIT: AN ANALGESIC POTENTIAL IN THE TREATMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

Professor E. Shikh, MD; Professor V. Kukes, Academician of the Russian Academy of Sciences; N. Petunina
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The medicine Kokarnit, a lyophilysate to prepare a solution for intramuscular injection (World Medicine Ltd, United Kingdom), is a combination of a few active ingredients (triphosadenine dinatrium trihydrate, cocarboxylase, cyanocobalamin, nicotinamide). Kokarnit not only provides metabolic effects and synergism of analgesic action in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, but also has an analgesic potential, this is important to improve quality of life in patients with polyneuropathies accompanied by pain syndrome that is untreated with pharmacotherapy.

Key words: endocrinology, diabetic polyneuropathy, analgesic effect, Kokarnit, thiamine pyrophosphate, cyanocobalamin, adenosine triphosphate, cocarboxylase.