

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-08>

## Комплексная терапия полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 2

**И. Пашкова,**

**Т. Потупчик,** кандидат медицинских наук,

**М. Петрова,** доктор медицинских наук,

**О. Веселова,** кандидат медицинских наук,

**И. Гацких,** кандидат медицинских наук,

**Т. Шалда**

Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**E-mail:** potupchik\_tatyana@mail.ru

*Представлен обзор применения препарата на основе комплекса метаболитических веществ и витаминов при диабетической полинейропатии (ДПНП). Рассматриваются патогенез ДПНП в свете развития оксидативного стресса при сахарном диабете и влияние лекарственных средств, входящих в состав препарата, на его проявления.*

**Ключевые слова:** эндокринология, сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, оксидативный стресс.

**Для цитирования:** Пашкова И., Потупчик Т., Петрова М. и др. Комплексная терапия полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 2 // Врач. – 2018; 29 (9): 37–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-08>

Диабетическая нейропатия (ДН) – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических нервных волокон и (или) волокон автономной нервной системы в результате сахарного диабета (СД). ДН является самым частым осложнением СД, приводящим к нарушению трудоспособности, ранней инвалидизации и смерти пациентов. По данным литературы, частота ДН колеблется от 15 до 100% (в зависимости от методов диагностики) и прогрессивно нарастает по мере увеличения длительности и степени тяжести СД [2].

Наиболее распространенная форма ДН – симметричная диабетическая полинейропатия (ДПНП), которая развивается у 1/3 пациентов с СД. ДПНП сопровождается невропатическим болевым синдромом и приводит к снижению качества жизни больных [10].

Главными звеньями патогенеза ДПНП считаются микроангиопатия и тканевая гипоксия; активизация полиолового шунта; дефицит миоинозитола; гликирование белков и окислительный стресс; дефицит эндотелиального релаксирующего фактора; дефицит  $\alpha$ -липовой кислоты (АЛК) [25, 26], а также витамина  $B_{12}$ , который приводит к нарушению обмена гомоци-

стеина. Гипергомоцистеинемия ассоциируется с такими осложнениями СД, как ДПНП, трофические язвы стоп, сердечно-сосудистые расстройства [30, 31]. Повышенный уровень гомоцистеина рассматривается не только как фактор риска развития ДПНП, но и как ее предиктор у пациентов с СД типа 2 (СД2). Y. Feng и соавт. [29] установили, что гипергомоцистеинемия выявлялась только у пациентов с поздними осложнениями СД, в то время как у людей без микроциркуляторных нарушений уровень гомоцистеина не отличался от нормы. Эти данные подтверждают необходимость назначения препаратов витамина  $B_{12}$  (цианокобаламина) пациентам с СД, причем целевой группой являются больные с СД2.

Микроваскулярные нарушения, обуславливающие развитие ДПНП при СД2, напрямую связывают с недостатком витамина  $B_1$  (тиамина). Биологически активная форма тиамина – кокарбоксилаза (тиаминдифосфат, тиаминпирофосфат), кофермент пируватдекарбоксилазы,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы, участвующих в окислительном и неокислительном декарбоксилировании  $\alpha$ -кетокислот (пировиноградной и  $\alpha$ -кетоглутаровой кислот) и обмене  $\alpha$ -кетосахаров. Тиамин и его биологически активные формы оказывают протективное действие на клетки эндотелия в условиях гипергликемии, повышают действие эндотелиального релаксирующего фактора, причем суточная доза тиамина коррелирует с числом циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников у больных СД [23, 33].

В последние годы большое значение придается новому патогенетическому механизму ДПНП – активации поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). PARP – суперсемейство ферментов, катализирующих поли-АДФ-рибозилирование. Наиболее известен фермент PARP1, участвующий в репарации поврежденной дезоксирибонуклеиновой кислоты и ремоделировании хроматина за счет поли-АДФ-рибозилирования гистонов. При запуске процесса апоптоза происходит расщепление дезоксирибонуклеиновой кислоты. PARP1 препятствует этому процессу, а каспазы инактивируют PARP1, предотвращая ее репарацию.

Семейство PARP вовлечено также в процессы повреждения нервных тканей при окислительном стрессе в условиях гипергликемии, в частности – через расщепление никотинамидадениндинуклеотида (НАД), образование свободных никотинамида и АДФ-рибозы, которые присоединяются к ядерным и внеядерным (например, митохондриальным) белкам. Активация PARP приводит к снижению уровня НАД, истощению запасов энергии, ингибированию гликолиза, нарушению транскрипции генов и в итоге – к некрозу клеток. Именно поэтому применение ингибиторов PARP рассматривается как дополнительный метод лечения больных с ДПНП. Никотинамид (витамин PP) является ингибитором PARP и обладает антиоксидантными свойствами [11].

Важную роль в патогенезе симптомов ДПНП, особенно невропатической боли, тактильной или термической аллодинии, играют рецепторы аденозинтрифосфата (регулирующие ионные каналы P2X-рецепторы и G-протеин-сопряженные метаболитные P2Y-рецепторы) нервных и глиальных клеток, аксонов, дендритов и синаптического аппарата [8, 24].

Подводя итог приведенным данным о роли витаминов и АЛК при ДПНП, можно заключить, что их использование направлено на снижение выраженности окислительного стресса, дисфункции митохондрий, предотвращение других метаболических нарушений, возникающих при СД.

Терапия ДПНП, как и нейропатии любого генеза, — чрезвычайно сложная задача. Лечение пациентов с ДПНП направлено на снижение выраженности болевого синдрома (симптоматическая терапия) и восстановление структуры пораженных нервов (патогенетическая терапия).

Симптоматическая терапия считается 1-й линией терапии ДПНП. Она признается эффективной, если назначенный препарат снижает боль хотя бы на 50%. Однако для достижения такого результата необходим длительный курс лечения. Кроме того, такая терапия может сопровождаться рядом побочных реакций, что приводит к ее отмене [15].

Лечение ДПНП должно быть комплексным и предусматривать применение лекарственных средств, воздействующих на разные стороны развития патологического процесса (нейротропные витамины и метаболические препараты, которые влияют на ряд биохимических процессов, протекающих в нервной ткани) [1, 32].

А.М. Мкртумян и соавт. [14] считают, что особое внимание должно быть уделено необходимости комплексного подхода к терапии ДПНП, которая должна включать в себя оптимальный контроль гликемии, а также использование препаратов метаболического действия.

Коррекция гликемии признана важнейшим фактором сдерживания и даже обратного развития ДН [22, 27]. Исследования UKPDS и DCCT доказали зависимость развития осложнений СД от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена [27, 28]. Кокрановское обзорное исследование (2012) показало, что жесткий контроль гликемии снижал риск развития нейропатии у лиц с СД2, но данная тенденция не была статистически значимой. В то же время жесткий контроль гликемии улучшает проводимость возбуждения по нерву и позитивно влияет на порог вибрации у пациентов как с СД типа 1 (СД1), так и с СД2. Адекватный контроль гликемии — решающий фактор в профилактике и замедлении прогрессирования ДН, но он не способствует ликвидации ее проявлений [3].

В лечении полинейропатий используется большое количество комплексных препаратов витаминов груп-

пы В (мильгамма, комбилипен, нейромультивит и др.). Однако при ДПНП целесообразно применять многокомпонентные препараты, воздействующие сразу на несколько звеньев патогенеза. Таковым является метаболический препарат кокарнит, в состав которого входят никотинамид, кокарбоксилаза, цианокобаламин и трифосаденина динатрия тригидрат, что позволяет воздействовать и на дополнительные патогенетические механизмы ДПНП [11].

Входящая в состав препарата кокарбоксилаза является коферментом тиамина. Взаимодействуя с белком и ионами магния, она входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующей карбоксилирование и декарбоксилирование  $\alpha$ -кетокислот. Кокарбоксилаза способствует образованию ацетил-кофермента А, регулирует углеводный обмен, улучшает трофические свойства нервной ткани. Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) обладает высокой биологической активностью и участвует в углеводном, белковом и липидном обмене.

Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) — комплексное соединение, основой которого является цикл коррина и содержащее координационно-связанный ион кобальта. Витамин В<sub>12</sub> играет важную роль в аминокислотном обмене и биосинтезе ацетилхолина, а также в процессах миелинизации нервных волокон. Как известно, высокие дозы цианокобаламина улучшают проведение возбуждения по периферическим нервам и их структурно-функциональную регенерацию.

Никотинамид, как и никотиновая кислота, относится к простетическим компонентам ферментов кодегидразы I и II, являющихся переносчиками водорода и участвующих в окислительно-восстановительных процессах. Кодегидраза II принимает участие также в переносе фосфата. Никотинамид не оказывает выраженного сосудорасширяющего действия; при его применении не возникают покраснение кожного покрова и ощущение прилива к голове, часто встречающиеся при использовании никотиновой кислоты.

Трифосаденина динатрия тригидрат относится к веществам, напоминающим по биологическому действию витамины и ферменты. Поскольку рассматриваемый метаболический препарат — буферная система, трифосаденина динатрия тригидрат по принципу обратной связи препятствует преждевременному окислению ферментов препарата и тем самым обеспечивает стабильность лекарственного средства. Кроме того, он стимулирует синтез пуринергических соединений, принимающих активное участие в функционировании антиноцицептивной системы, что и определяет собственный анальгетический (антиноцицептивный) механизм действия метаболического препарата.

Помимо эффектов отдельных составляющих препарата, необходимо принимать в расчет и синергизм компонентов, что обеспечивает быстрый клинический эффект. Важно, что он совместим с основными антидиабетическими препаратами [3].

Существенно и то, что у пациентов с ДПНП при достаточно высокой вероятности развития синдрома мальабсорбции лекарственная форма препарата для парентерального введения обеспечивает более высокую биодоступность его компонентов и скорость их включения в метаболические процессы, чем лекарственные формы для перорального применения. Препарат на основе комплекса метаболических веществ и витаминов выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения [21].

Эффективность и безопасность препарата в лечении пациентов с ДПНП продемонстрированы в ряде клинических исследований.

Л.А. Литвиненко и Г.Г. Короленко [12] изучали эффективность применения кокарнита в комплексной терапии ДПНП при СД1 и СД2. Отмечено, что после ежедневных инъекций препарата в течение 1 мес у 70% пациентов отсутствовали жалобы на судороги и боли в икроножных мышцах, чувство жжения стоп по ночам и парестезии в пальцах стоп. При электронейромиографическом (ЭНМГ) исследовании в динамике выявлены увеличение амплитуды М-ответов, нарастание скорости проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов верхних и нижних конечностей. Определено благоприятное влияние метаболического препарата на липидный профиль.

Ф.И. Девликамова представила результаты применения кокарнита при лечении пациентов с ДНПН. Улучшение характеризовалось достоверным снижением субъективных проявлений ДПНП и уменьшением выраженности объективной неврологической симптоматики по сравнению с исходными данными по опроснику общей оценки симптомов нейропатии (Total Symptom Score – TSS) и шкале нейропатических симптомов (Neuropathy Symptom Score – NSS). После курса терапии показатели достоверно улучшились по шкалам Pain Detect (на 44,3%), NSS (на 41,9%) и TSS (на 103,9%). Анализ результатов стимуляционной ЭНМГ позволил констатировать улучшение проводимости по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов. После лечения тенденция к нормализации вызванного кожного симпатического потенциала с ног выявлена у 30% пациентов, с рук – у 20%. Следует отметить преимущественное воздействие метаболического препарата на более грубо измененные волокна. Под действием компонентов препарата улучшаются энергообеспечение и трофика нервной ткани, повышаются резервы антиоксидантной и эндогенной антиноцицептивной систем. За более продолжительный период наблюдения (через 3 мес) отмечена способность препарата к восстановлению нервных волокон и улучшению нервной проводимости, что позволяет предположить участие основных компонентов метаболического препарата в механизмах нейропластичности [6].

А.М. Мкртумян и соавт. оценили нейропатический дефицит по NIS-LL (мышечная сила, рефлексы, тактильная, температурная, вибрационная, проприоцептивная чувствительность). Исходно доля больных с выраженной нейропатией составляла 21,2%, с умеренной – 69,8%; в результате комплексной терапии с применением кокарнита она сократилась соответственно до 9,1 и 48,4%. При этом число пациентов с отсутствием нейропатического дефицита к концу исследования увеличилось с 9,1 до 30,3%. Необходимо отметить, что наиболее выраженный эффект лечения наблюдался через 21 день. Через 42 дня зафиксировано замедление положительной динамики, однако число пациентов с умеренной невропатией оставалось высоким [13].

Л. Вуду и соавт. установили более высокую эффективность и скорость лечения невропатии при сочетании антидиабетической терапии кокарнитом в виде ежедневных внутримышечных инъекций в течение 9 дней, чем при стандартной терапии СД в контрольной группе. У пациентов основной группы отмечено более явное улучшение клинической картины, чем в группе контроля. Выраженность клинических проявлений быстрее уменьшилась у пациентов с наименьшей длительностью СД ( $2,3 \pm 0,7$  года). Наблюдали более заметный и быстрый регресс (уже на 6-й день лечения) чувства онемения и покалывания в нижних конечностях. Несколько дольше регрессировали мышечные судороги и ощущение жжения (симптомы сохранялись и на 14-й день лечения). Комплексная терапия пациентов основной группы способствовала более выраженному снижению интенсивности боли, чем у больных контрольной группы. Неврологический осмотр также показал более быстрое восстановление тактильной и болевой чувствительности в основной группе. У 24,4% больных восстановилась мышечная сила и оживился ахиллов рефлекс [4].

При анализе эффективности лечения (все пациенты получали лекарственную терапию метаболическим препаратом в течение 9 дней, период наблюдения составил 12 нед) больных с 3 разными стадиями ДПНП В.А. Парфенов и соавт. получили следующие результаты. В группе пациентов с ДПНП стадии ПА наблюдалось достоверно значимое улучшение всех средних показателей по шкале TSS ( $p < 0,001$ ), среднего показателя болевой чувствительности по шкале NIS-LL ( $p < 0,001$ ), всех средних показателей по шкале MFI-20 ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов с ДПНП стадии ПВ отмечалось достоверно значимое улучшение средних показателей «стреляющая боль», «жжение» по шкале TSS ( $p < 0,001$ ) и всех средних показателей по шкале MFI-20 ( $p < 0,001$ ). У пациентов с ДПНП III стадии достоверно значимых улучшений по предложенным шкалам не выявлено. Указанное исследование показало, что наиболее эффективно применение метаболического препарата на ранней стадии ДПНП (ПА), что со-



гласуется с данными предшествующих работ [18, 32]. Практически значимо, что применение метаболического препарата в большинстве случаев позволило достоверно уменьшить интенсивность нейропатической боли и выраженность симптомов астении у пациентов с ДПНП IIВ стадии [16].

Согласно результатам исследования Н.О. Ховасовой и соавт., после 9-дневного лечения кокарнитом улучшение отмечалось у 93,5% больных ДПНП. Отмечена положительная динамика — регресс сенсорных нарушений. Их количественная оценка по шкале TSS снизилась до  $6,74 \pm 0,42$  балла ( $p < 0,05$ ), как и зона чувствительных расстройств. Болевой синдром в нижних конечностях низкой интенсивности определен у 74,2% пациентов, умеренной интенсивности — у 25,8%. Согласно оценке состояния во время лечения, наиболее высокая эффективность лечения отмечена у лиц с наименьшей продолжительностью заболевания ( $2,3 \pm 0,7$  года) [20].

В сравнительном исследовании А.П. Рачина и М.Н. Шарова достоверно показано, что кокарнит эффективно снижает влияние боли на качество жизни пациентов, страдающих обострением хронической дорсалгии на фоне ДПНП. В группе пациентов ( $n=50$ ), получавших комплекс процедур в комбинации с метаболическим препаратом внутримышечно (по 2 мл ежедневно в течение 9 дней), общий балл по комплексному болевому опроснику через 14 дней лечения достоверно снизился до  $42,0 \pm 2,81$ ; через 30 дней от начала терапии выявлена достоверная стабильность результата —  $24,4 \pm 2,51$  балла [17].

Ю.В. Каракулова и Т.А. Филимонова отметили, что короткий курс терапии метаболическим препаратом способствует снижению интенсивности нейропатической боли и повышению качества жизни пациентов. В более отдаленном периоде наблюдения (через 3 мес после курсового лечения) зафиксировано статистически значимое улучшение аксональных электрофизиологических показателей [9].

Открытое сравнительное контролируемое рандомизированное исследование, проведенное Л. Жуковой и соавт., в ходе которого применен дисперсионный анализ ANOVA с повторяющимися изменениями, продемонстрировал статистически значимую динамику суммарной оценки нейропатической симптоматики по шкале NISSL в конце лечения пациентов, получавших кокарнит. Установлена также статистически значимая положительная динамика мышечной слабости и чувствительности, средние значения которых были выше в конце лечения метаболическим препаратом. В данном исследовании проведена также оценка безопасности препарата, которая показала, что за время клинического исследования ( $n=60$ ) не наблюдалось ни одного серьезного побочного действия, которые бы повлекли за собой исключение пациентов из исследования. В основном отмечались жалобы на местные

реакции — боль и жжение в месте инъекции, которые описаны в инструкции к исследуемому препарату [7].

В 2017 г. нами было проведено исследование на базе Дорожной клинической больницы на ст. Красноярск ОАО «РЖД» и Городской поликлиники №7 Красноярска [5]. В исследовании приняли участие 50 пациентов с СД2, осложненным ДПНП, распределенных на 2 группы — основную ( $n=30$ ) и контрольную ( $n=20$ ). У пациентов основной группы лечение было дополнено препаратом кокарнит по следующей схеме: внутримышечно по 2 мл 1 раз в сутки на протяжении 9 дней, а затем — на 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33-й и 36-й дни. Курс терапии — 18 инъекций, продолжительность наблюдения — 9 нед. Дизайн исследования предполагал 4 визита (в 1, 9, 18-й и 36-й дни). Во время визитов состояние пациентов оценивалось с использованием шкал TSS, NSS, NDS, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Кроме того, во время 1-го и

Таблица 1  
Динамика нейропатической симптоматики по шкале TSS; баллы

| TSS                 | Основная группа (n=30)  | Контрольная группа (n=20) |
|---------------------|-------------------------|---------------------------|
| <i>1-й визит</i>    |                         |                           |
| Стреляющая боль     | 2,7 [0,8; 3,7]          | 2,3 [1,1; 3,7]            |
| Жжение              | 3,3 [2,3; 3,7]          | 3,5 [2,3; 3,7]            |
| Парестезии          | 3,7 [2,8; 3,7]          | 3,7 [3,7; 3,7]            |
| Онемение            | 3,7 [3,6; 3,7]          | 3,7 [3,7; 3,7]            |
| <b>Сумма баллов</b> | <b>12,7 [8,3; 14,6]</b> | <b>12,3 [9,9; 14,6]</b>   |
| <i>2-й визит</i>    |                         |                           |
| Стреляющая боль     | 1,3 [1,0; 2,3]          | 2,3 [1,1; 2,3]            |
| Жжение              | 2,0 [1,3; 2,3]          | 3,0 [2,3; 3,6]**          |
| Парестезии          | 2,3 [1,3; 2,4]          | 3,2 [2,3; 3,7]**          |
| Онемение            | 2,3 [2,0; 3,3]          | 3,7 [2,7; 3,7]**          |
| <b>Сумма баллов</b> | <b>7,7 [5,0; 8,4]</b>   | <b>11,7 [9,2; 12,7]**</b> |
| <i>3-й визит</i>    |                         |                           |
| Стреляющая боль     | 0 [0; 1,0]              | 1,7 [0; 2,3]**            |
| Жжение              | 0 [0; 2,0]              | 2,3 [2,0; 3,7]**          |
| Парестезии          | 1,0 [0; 2,0]            | 2,3 [2,0; 3,7]**          |
| Онемение            | 2,0 [0; 3,3]            | 2,7 [2,1; 3,7]**          |
| <b>Сумма баллов</b> | <b>3,5 [2,9; 6,2]</b>   | <b>8,8 [6,7; 12,2]**</b>  |
| <i>4-й визит</i>    |                         |                           |
| Стреляющая боль     | 0 [0; 1,1]              | 1,7 [0,3; 2,0]**          |
| Жжение              | 0,5 [0; 1,5]            | 2,3 [1,5; 3,3]**          |
| Парестезии          | 1,0 [0; 2,0]            | 2,5 [0,5; 3,3]**          |
| Онемение            | 1,3 [0; 2,7]            | 2,7 [2,1; 3,6]*           |
| <b>Сумма баллов</b> | <b>2,8 [1,9; 6,7]</b>   | <b>9,0 [6,7; 11,7]**</b>  |

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,005$ .

4-го визитов применялись стандартные клинические методы лабораторной диагностики и стимуляционная ЭНМГ.

На фоне терапии метаболитическим препаратом после 9-й инъекции зафиксировано снижение симптоматики ДПНП у 43,3±17,7% пациентов, а после 18-й — у 86,6±12,2%. В группе пациентов, получавших метаболитический препарат, отмечалось статистически значи-

мое снижение суммы баллов по ВАШ — 3,0 [1,0; 4,0] в отличие от группы контроля — 5,0 [4,0; 7,0] ( $p < 0,001$ ).

При оценке суммы баллов по шкале TSS у пациентов, получавших Кокарнит, отмечалось статистически значимое улучшение между 1-м и 4-м визитами (табл. 1).

По шкале NSS также выявлена статистически значимая положительная динамика к 9-й неделе наблюдения (табл. 2).

Средний балл по шкале NDS статистически значимо через 9 нед уменьшился и составил 12,0 [10,0; 18,5] ( $p < 0,001$ ), что соответствовало умеренной степени выраженности данного неврологического осложнения. В контрольной группе, несмотря на проводимую базисную сахароснижающую терапию, сохранялась выраженная степень невропатии по шкале NDS — 13,5 балла [9,9; 19,3] на протяжении всего периода наблюдения. По результатам ЭНМГ у пациентов, получавших метаболитический препарат, на 4-м визите регистрировалось статистически значимое снижение латентного периода ( $p = 0,096$ ;  $p = 0,047$ ), а также увеличение амплитуды ( $p = 0,065$ ;  $p = 0,059$ ) и скорости распространения возбуждения по *nervus peroneus* ( $p = 0,020$ ); табл. 3.

В динамике при ЭНМГ у 85,40±16,44% пациентов, получавших метаболитический препарат, через 9 нед наблюдения отмечалось уменьшение клинических (субъективных) проявлений ДПНП, таких как судороги, онемение, боли в икроножных мышцах, чувство жжения стоп по ночам и парестезии. В процессе наблюдения не отмечено ни одного случая возникновения нежелательных лекарственных реакций (табл. 4).

Таким образом, выполненный нами сравнительный клинко-электрофизиологический анализ статистически достоверно доказал эффективность препарата Кокарнит, имеющего высокий профиль безопасности при комбинированной терапии ДПНП у пациентов с СД2.

Согласно данным нашего исследования, а также результатам других исследователей, препарат Кокарнит можно рекомендовать для комплексного лечения ДПНП с целью стимуляции ремиелинизации поврежденных нервных волокон.

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 2  
Динамика нейропатической симптоматики по шкале NSS; баллы

| NSS                 | Основная группа (n=30)  | Контрольная группа (n=20) | p            |
|---------------------|-------------------------|---------------------------|--------------|
| <i>1-й визит</i>    |                         |                           |              |
| Покалывание         | 2,0 [1,0; 2,0]          | 1,0 [1,0; 2,0]            | 0,439        |
| Жжение              | 2,0 [1,0; 2,0]          | 2,0 [1,3; 2,0]            | 0,928        |
| Онемение            | 2,0 [2,0; 2,0]          | 2,0 [2,0; 2,0]            | 0,812        |
| Ноющая боль         | 2,0 [1,0; 2,0]          | 2,0 [1,0; 2,0]            | 0,763        |
| Судороги            | 2,0 [1,0; 2,0]          | 2,0 [1,0; 2,0]            | 0,723        |
| Гиперестезия        | 2,0 [1,0; 2,0]          | 2,0 [1,3; 2,0]            | 0,713        |
| <b>Сумма баллов</b> | <b>10,0 [7,0; 12,0]</b> | <b>9,5 [8,0; 12,0]</b>    | <b>0,837</b> |
| <i>2-й визит</i>    |                         |                           |              |
| Покалывание         | 1,0 [1,0; 1,5]          | 1,0 [1,0; 2,0]**          | 0,001        |
| Жжение              | 1,5 [1,0; 1,0]          | 2,0 [1,5; 2,0]**          | 0,006        |
| Онемение            | 2,0 [1,5; 2,0]          | 2,0 [2,0; 2,0]            | 0,650        |
| Ноющая боль         | 1,0 [0,5; 1,5]          | 2,0 [1,0; 2,0]*           | 0,04         |
| Судороги            | 2,0 [1,0; 2,0]          | 2,0 [1,0; 2,0]            | 0,723        |
| Гиперестезия        | 1,0 [0,5; 1,0]          | 2,0 [1,3; 2,0]*           | 0,035        |
| <b>Сумма баллов</b> | <b>8,0 [7,0; 11,0]</b>  | <b>9,0 [7,5; 11,5]**</b>  | <b>0,005</b> |
| <i>3-й визит</i>    |                         |                           |              |
| Покалывание         | 1,0 [0; 1,0]            | 1,0 [1,0; 2,0]**          | 0,001        |
| Жжение              | 1,0 [0; 1,0]            | 2,0 [1,0; 2,0]**          | 0,004        |
| Онемение            | 1,0 [0; 2,0]            | 1,0 [1,0; 2,0]            | 0,39         |
| Ноющая боль         | 1,0 [0; 1,0]            | 1,0 [1,0; 2,0]*           | 0,025        |
| Судороги            | 0 [0; 1,0]              | 2,0 [0,3; 2,0]*           | 0,008        |
| Гиперестезия        | 0 [0; 1,0]              | 2,0 [0,3; 2,0]*           | 0,006        |
| <b>Сумма баллов</b> | <b>4,0 [3,0; 7,0]</b>   | <b>8,5 [7,0; 11,6]**</b>  | <b>0,003</b> |
| <i>4-й визит</i>    |                         |                           |              |
| Покалывание         | 0 [0; 1,0]              | 1,0 [1,0; 2,0]**          | 0,001        |
| Жжение              | 0 [0; 1,0]              | 1,5 [1,0; 2,0]**          | <0,001       |
| Онемение            | 1,0 [0; 2,0]            | 1,0 [1,0; 2,0]            | 0,268        |
| Ноющая боль         | 1,0 [0; 1,0]            | 1,0 [0,3; 2,0]*           | 0,049        |
| Судороги            | 1,0 [0; 1,0]            | 1,5 [0; 2,0]              | 0,062        |
| Гиперестезия        | 0 [0; 1,0]              | 1,0 [0; 2,0]*             | 0,037        |
| <b>Сумма баллов</b> | <b>3,5 [2,0; 6,0]</b>   | <b>7,5 [4,3; 10,8]**</b>  | <b>0,004</b> |

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,005$ .

Таблица 3  
Динамика неврологических расстройств по шкале NDS; баллы

| NDS                      | 1-й визит         | 4-й визит         | p             |
|--------------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Основная группа, n=30    | 16,5 [12,9; 22,0] | 12,0 [10,0; 18,5] | <b>0,0001</b> |
| Контрольная группа, n=20 | 16,8 [13,3; 21,8] | 13,5 [9,9; 19,3]  | <b>0,015</b>  |

Таблица 4

| Показатель   | Результаты ЭНМГ        |                    |              |                           |                   |       |
|--|------------------------|--------------------|--------------|---------------------------|-------------------|-------|
|  | Основная группа (n=30) |                    |              | Контрольная группа (n=20) |                   |       |
|  | 1-й визит              | 4-й визит          | p            | 1-й визит                 | 4-й визит         | p     |
| Латентность <i>n. peroneus</i> в области предплюсны, м/с                       | 4,3 [3,7; 5,2]         | 3,8 [3,4; 4,9]     | <b>0,096</b> | 3,48 [2,9; 4,0]           | 3,6 [3,1; 4,2]    | 0,695 |
| Латентность <i>n. peroneus</i> в области подколенной ямки, м/с                 | 14,3 [12,6; 16,2]      | 13,1 [12,0; 15,3]* | <b>0,047</b> | 11,9 [11,3; 14,1]         | 12,3 [11,4; 15,2] | 0,147 |
| Латентность <i>n. peroneus</i> в области головки малоберцовой кости, м/с       | 12,2 [10,5; 13,1]      | 11,2 [10,5; 13,2]  | 0,557        | 10,5 [10,1; 12,0]         | 10,8 [9,8; 12,2]  | 0,881 |
| Амплитуда М-ответа <i>n. peroneus</i> в области предплюсны, мВ                 | 0,6 [0,2; 1,2]         | 0,7 [0,3; 1,1]     | 0,621        | 0,5 [0,2; 1,0]            | 0,4 [0,1; 1,3]    | 0,681 |
| Амплитуда М-ответа <i>n. peroneus</i> в области подколенной ямки, мВ           | 0,4 [0,1; 1,1]         | 0,7 [0,5; 1,2]     | <b>0,065</b> | 0,6 [0,2; 1,3]            | 0,5 [0,2; 1,1]    | 0,778 |
| Амплитуда М-ответа <i>n. peroneus</i> в области головки малоберцовой кости, мВ | 0,2 [0,1; 0,5]         | 0,3 [0,2; 0,9]     | <b>0,059</b> | 0,3 [0,1; 0,5]            | 0,3 [0,2; 0,5]    | 0,313 |
| СРВ <i>n. peroneus</i> , м/с   | 40,9 [39,0; 44,7]      | 45,0 [42,4; 49,9]* | <b>0,020</b> | 43,4 [39,4; 46,6]         | 46,6 [40,3; 50,4] | 0,331 |

**Примечание.** СРВ – скорость распространения возбуждения; \* –  $p < 0,05$ .

## Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., М.В. Шестаковой / М.: ФГБУ ЭНЦ, 2013.
2. Верткин А.Л., Данилов А.Б., Мкртумян А.М. Консенсус по ведению больных с диабетической нейропатией в общей врачебной практике (утв. Советом экспертов 8 апреля 2017 г.) // Амбулаторный прием. – 2017; 2 (8): 32–6.
3. Воробьева О.В. Дистальная диабетическая полинейропатия: клинические подтипы // Мед. алфавит. – 2016; 8: 34–9.
4. Вуду Л., Парпауц К., Ткаченко О. Эффективность препарата Кокарнит в лечении дистальной полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. URL: [http://www.worldmedicine.ru/?page\\_id=1154](http://www.worldmedicine.ru/?page_id=1154)
5. Гацких И.В., Брикман И.Н., Газенкамф К.А. и др. Динамика неврологических нарушений на фоне комбинированной терапии у больных сахарным диабетом 2го типа // Журнал неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2018; 118 (6): 31–6.
6. Девликамова Ф.И. Применение препарата кокарнит при лечении пациентов с диабетической полинейропатией // Журнал неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2016; 11: 64–8.
7. Жукова Л., Гуламов А., Кузнецов Е. Комплексное лечение диабетической полинейропатии // Врач. – 2015; 1: 21–4.
8. Зиганшин А.У. Роль рецепторов АТФ (P2-рецепторов) в нервной системе // Неврол. вестн. им. В.М. Бехтерева. – 2005; 37 (1–2): 45–53.
9. Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А. Мониторинг клинико-нейрофизиологических показателей при диабетической полинейропатии в процессе метаболической терапии // Доктор.ру. – 2017; 1 (130): 25–9.
10. Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических сообществ. Под ред. Gilhus N.E., Barnes M.P., Brainin M. / М.: ООО «ИД «АБВ-пресс»; 2012.
11. Котов С.В., Рудакова И.Г. Диабетическая полинейропатия: от патогенеза к лечению и профилактике // Альманах клин. мед. – 2016; 44 (3): 7–12.
12. Литвиненко Л.А., Короленко Г.Г. Использование Кокарнита в комплексном лечении диабетической полинейропатии // Мед. новости. – 2009; 3: 67–8.
13. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Подачина С.В. Возможность применения препарата Кокарнит при лечении диабетической полинейропатии // Эндокринология. – 2016; 4: 6–10.
14. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Доскина Е.В. и др. Эффективное лечение диабетической полинейропатии комплексным препаратом Кокарнит // Эффективная фармакотер. Эндокринология. – 2015; 5 (43): 44–50.
15. Недосугова Л.В. Возможности медикаментозной коррекции диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотер. – 2016; 4: 46–52.
16. Парфенов В.А., Головачева В.А., Фадеев В.В. и др. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полинейропатией с помощью междисциплинарного подхода // Неврология. – 2017; 5 (38): 71–9.
17. Рачин А.П., Шаров М.Н. Сравнительное открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полинейропатией // РМЖ. – 2017; 9: 586–90.
18. Строков И.А., Фокина А.С., Строков К.И. и др. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии // Мед. совет. – 2014; 5: 38–43.
19. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии // Мед. совет. – 2014; 5: 38–42.
20. Ховасова Н.О., Наумов А.В., Магомедова А.Ю. и др. Диабетическая нейропатия: что должен знать терапевт поликлиники // Амбулаторный прием. – 2016; 2 (5): 60–3.
21. Ших Е., Кукес В., Петунина Н. Кокарнит: анальгетический потенциал в лечении полинейропатии // Врач. – 2016; 4: 20–6.
22. Aijan R., Grant P. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents // Diab. Vasc. Dis. Res. – 2006; 3 (3): 147–58.
23. Arora S., Lidor A., Abullarrage C. et al. Thiamine (vitamin B1) improves endotheliumdependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia // Ann. Vasc. Surg. – 2006; 20 (5): 653–8.
24. Burnstock G., Nistri A., Khakh B. et al. ATP-gated P2X receptors in health and disease // Front Cell Neurosci. – 2014; 8: 204.
25. Callaghan B., Little A., Feldman E. et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012; 6: CD007543.
26. Callaghan B., Cheng H., Stables C. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // Lancet. Neurol. – 2012; 11 (6): 521–34.
27. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Ann. Intern. Med. – 1995; 122 (8): 561–8.
28. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. – 1998; 352 (91310): 837–53.
29. Feng Y., Shan M., Bo L. et al. Association of homocysteine with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015; 8 (8): 12529–38.
30. Gazzaruso C., Coppola A., Montalcini T. et al. Lipoprotein(a) and homocysteine as genetic risk factors for vascular and neuropathic diabetic foot in type 2 diabetes mellitus // Endocrine. – 2012; 41 (1): 89–95.

31. González R., Pedro T., Martínez-Hervas S. et al. Plasma homocysteine levels are independently associated with the severity of peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2012; 17 (2): 191–6.

32. Ziegler D. Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией // *Нервно-мышечные болезни.* – 2012; 2: 7–19.

33. Wong C., Qiuwaxi J., Chen H. et al. Daily intake of thiamine correlates with the circulating level of endothelial progenitor cells and the endothelial function in patients with type II diabetes // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2008; 52 (12): 1421–7.

---

## COMBINATION THERAPY FOR POLYNEUROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**I. Pashkova**; **T. Potupchik**, Candidate of Medical Sciences; **M. Petrova**, MD; **O. Veselova**, Candidate of Medical Sciences; **I. Gatskikh**, Candidate of Medical Sciences; **T. Shalda**

*Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University*

*The paper provides an overview of the use of metabolic drug cocarnit in patients with diabetic polyneuropathy (DPNP). It considers the pathogenesis of DPNP in light of the development of oxidative stress in diabetes mellitus and the effect of medicines that are contained in cocarnit on its manifestation.*

**Key words:** *endocrinology, diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, oxidative stress.*

**For citation:** *Pashkova I., Potupchik T., Petrova M. et al. Combination therapy for polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus // *Vrach.* – 2018; 29 (9): 37–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-08>*