



¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск

² Научный центр неврологии, г. Москва

³ Новосибирский государственный медицинский университет

Терапевтические возможности улучшения качества жизни пациентов с диабетической полинейропатией

Л.А. Щепанкевич¹, М.М. Танащян², Ю.А. Николаев¹, Л.А. Руюткина³,
Е.Г. Новикова¹, В.Я. Поляков¹, М.А. Первунинская¹, К.В. Антонова²

Адрес для переписки: Лариса Александровна Щепанкевич, shepankevich@rambler.ru

Развитие диабетической полинейропатии (ДПН) является серьезной медико-социальной проблемой. Патология значительно осложняет течение сахарного диабета, приводит к инвалидизации пациентов и снижению качества их жизни. Реальность такова, что лишь у немногих больных достигается 100%-ное облегчение боли и улучшение качества жизни на фоне применения стандартной терапии ДПН. Значительной части пациентов для этого потребуются назначение комбинации препаратов либо дополнительных терапевтических опций. Речь, в частности, идет о применении препаратов с другим механизмом обезболивания и защиты нервной системы.

В статье приведены результаты применения препарата Цитофлавин у пациентов с ДПН. Проанализированы механизмы реализации его терапевтических эффектов. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и целесообразности применения препарата Цитофлавин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ДПН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, боль, качество жизни, Цитофлавин

По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2015 г. число страдавших сахарным диабетом (СД) составило 415 млн. Кроме того, изменился фенотип СД 2 типа. Среди больных преобладают лица моложе 40 лет. Одной из основных проблем у таких пациентов является развитие осложнений уже на раннем этапе жизни [1]. Наиболее распространенным считается поражение периферической нервной системы, в частности диабетическая полинейропатия (ДПН) [2].

Данные по эпидемиологии ДПН варьируются в зависимости от диа-

гностических критериев, используемых в различных популяционных исследованиях. При клиническом обследовании пациентов с СД 2 типа частота встречаемости периферической нейропатии с вовлечением двигательных, чувствительных и вегетативных волокон достигает 50% [3].

Развитие ДПН является серьезной медико-социальной проблемой. Патология значительно осложняет течение основного заболевания, приводит к инвалидизации и снижению качества жизни пациентов. В 50–75% случаев именно ДПН является причиной всех нетравматичных ампутаций нижних конечностей [4].

Механизмы поражения периферических нервов при СД 2 типа сложны и многогранны, однако ведущая роль, несомненно, отводится нарушению углеводного обмена и инсулинорезистентности. Результаты исследований DCCT и UKPDS UK свидетельствуют, что определяющее значение в развитии ДПН отведено гипергликемии [5]. Однако поражение нервных волокон и недостаточность репаративных процессов обусловлены не только гипергликемией, но и повышением перекисного окисления липидов, реакцией неспецифического воспаления, расстройством микро- и макроциркуляции. Запуск патологических реакций ассоциируется с активацией полиолового пути метаболизма глюкозы, накоплением в нейронах сорбитола и дефицитом мио-инозитола. Поражение нервного волокна усугубляют окислительный стресс, нарушение выработки оксида азота, эндотелиальная дисфункция, микроангиопатия *vasa nervorum*. Это обуславливает развитие симметричных, медленно нарастающих полинейропатий.

При симметричной ДПН поражаются преимущественно аксоны тонких немиелинизированных или маломиелинизированных чувствительных и вегетативных волокон. Возможны ремиелинизация, спраутинг и активация синаптогенеза. В случае сбоя процессов восстановления формируются неправильно функционирующие синапсы, так называемый aberrантный спраутинг. Возможно, именно эти процессы приводят к возникновению нейропатического болевого синдрома [6].



Основным направлением терапии и предупреждения прогрессирования ДПН признана нормализация гликемии. Однако только коррекции углеводного обмена часто бывает недостаточно. Препараты, нормализующие метаболизм нервной ткани, позволяют снизить скорость прогрессирования поражения периферической нервной системы, но не всегда приводят к желаемому клиническому результату при лечении пациентов с болевой формой ДПН. В качестве симптоматической терапии боли применяются антиконвульсанты (карбамазепин, габапентин, прегабалин) и антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина). Необходимо отметить, что симптоматическая терапия нейропатического болевого синдрома при ДПН должна быть продолжительной. Выбор стартового препарата определяется его безопасностью, наличием коморбидных состояний и особенностями пациента [7, 8].

Многие средства для симптоматической терапии имеют целый ряд противопоказаний и ограничений к применению. Реальность такова, что лишь у немногих пациентов удается купировать боль на 100%. Большинству больных потребуются назначение комбинации препаратов либо дополнительные терапевтические подходы. Речь, в частности, идет о препаратах с другим механизмом обезболивания и защиты нервной системы [9]. Следовательно, необходимо искать адъювантные лекарственные средства, отвечающие высоким требованиям эффективности и безопасности, влияющие на патогенетические механизмы поражения нервной системы при СД 2 типа и закономерно приводящие к улучшению качества жизни больного [10]. В этой связи перспективно изучение эффективности и безопасности многокомпонентного оригинального отечественного препарата Цитофлавин (ООО «НТФФ „ПОЛИСАН“», Санкт-Петербург) у пациентов с ДПН.

В состав Цитофлавина входят два метаболита (янтарная кислота и инозин) и два кофермента-вита-

мина (рибофлавин и никотинамид). Данные вещества обладают направленным и взаимопотенцирующим действием на разные энергосинтезирующие системы через рецепторные, ферментные и медиаторные системы.

Целью нашего исследования стали оценка эффективности Цитофлавина у пациентов с дистальной ДНП и анализ возможных механизмов реализации его терапевтического действия.

Материал и методы

В проспективном наблюдательном исследовании приняли участие пациенты с СД 2 типа и ДПН. Группу наблюдения составили 36 человек. Среди них 16 женщин (средний возраст $51,0 \pm 0,96$ года) и 20 мужчин (средний возраст $56,8 \pm 1,3$ года). Длительность СД 2 типа – от двух до 16 лет, в среднем – $6,8 \pm 5,1$ года. Критериями включения в исследование стали:

- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ наличие СД 2 типа и признаков ДПН;
- ✓ подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- ✓ полинейропатия недиабетического генеза;
- ✓ прием препаратов тиоктовой кислоты, содержащих витамины группы В, Актовегина в течение месяца до включения в исследование;
- ✓ противопоказания к применению препарата и гиперчувствительность к его компонентам.

Авторы применяли клинико-неврологические и анамnestические методы исследования.

Эффективность проводимой терапии оценивали по опроснику качества жизни (The Short Form 36 – SF-36), болевой синдром – по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Оценка безопасности проводимой терапии включала контроль и регистрацию возникновения и течения всех нежелательных явлений, а также клинически значимых изменений биохимических показателей крови.

Цитофлавин вводили по 10 мл на 200 мл 0,9%-ного физраствора

в течение десяти дней, с переходом в дальнейшем на пероральный прием по две таблетки два раза в день в течение 25 дней.

Кроме того, проводилась терапия СД 2 типа, осуществлялись меры по профилактике сосудистых событий.

Для оценки состояния участников дизайн исследования предполагал четыре визита: до начала лечения, на десятый день, на 35-й день (по завершении приема Цитофлавина), на 65-й день (через 30 дней по окончании терапии).

Статистическая обработка данных проводилась с применением компьютерной программы SPSS версии 11.5 Windows.

Результаты и их обсуждение

На фоне проводимой терапии у пациентов регрессировали или уменьшились ощущения жжения, онемения, судороги в ногах, утомляемость, боль.

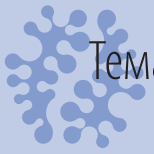
На фоне лечения отмечен статистически значимый регресс болевых ощущений. Так, выраженность боли по ВАШ исходно составляла $67,7 \pm 2,8$ мм, на десятый день терапии – $42,8 \pm 2,4$ мм, на 35-й день – $42,4 \pm 2,1$ мм, на 65-й день – $41,6 \pm 1,8$ мм ($p = 0,005$ по сравнению с исходным показателем). Полученные результаты свидетельствуют о стабильности достигнутого эффекта.

Качество жизни пациентов, оцениваемое с помощью опросника SF-36, после проведенного лечения статистически значимо улучшилось, что свидетельствует о положительном влиянии терапии Цитофлавином и на этот показатель.

Результаты исследования подтвердили эффективность и целесообразность применения препарата Цитофлавин у пациентов с СД 2 типа и ДПН.

Таким образом, использование препарата Цитофлавин, в состав которого входят рибоксин, рибофлавин, никотинамид и янтарная кислота, представляется патогенетически обоснованным и эффективным у пациентов с ДПН.

Каждый компонент препарата вносит свой вклад в коррекцию метаболических нарушений, приводящих



к развитию ДПН и усугубляющих ее течение. Так, рибофлавин способен оказывать как антиоксидантное (за счет поддержания системы глутатиона), так и антигипоксическое действие (за счет флавиновых ферментов). Никотинамид органически входит в концепцию противогипоксического коктейля, компоненты которого способны усиливать действие друг друга. Янтарная кислота является естественным эндогенным субстратом клетки. В условиях гипоксии ее действие реализуется в цикле трикарбоновых кислот и окислительном фосфорилировании. Рибоксин – агонист пуринергических рецепторов, которые широко представлены не только

в цикле трикарбоновых кислот, но и в органах желудочно-кишечного тракта, миокарде, эндотелии, коронарных артериях и других микро- и макрососудах. Именно с влиянием на пуриновые рецепторы связывают обезболивающее действие пуриновых агонистов. Пуринергические вещества являются модуляторами адренергических, дофаминергических, холинергических и инсулиновых рецепторов. В ряде исследований установлено, что пурины ингибируют залповую импульсацию как ноцицептивных, так и неноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга. Это ингибирование развивается, вероятно, за счет открытия калиевых каналов

с последующей гиперполяризацией постсинаптической мембраны и формированием ингибиторного постсинаптического потенциала. Определено ингибирующее влияние на высвобождение ноцицептивных медиаторов – глутамата, субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина [10]. Возможно, за счет четырехкомпонентного взаимопотенцирующего влияния на механизмы окислительного стресса, функцию эндотелия, энергетический обмен клетки, а также за счет опосредованного действия пуринового агониста рибоксина на снижение болевых проявлений и достигается контроль над симптомами ДПН, улучшение качества жизни пациентов. ☼

Литература

1. Maffi P., Secchi A. The burden of diabetes: emerging data // Dev. Ophthalmol. 2017. Vol. 60. P. 1–5.
2. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
3. Da Rocha Fernandes J., Ogurtsova K., Linnenkamp U. et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2016. Vol. 117. ID 4854.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 3. P. 5–23.
5. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // Lancet Neurol. 2012. Vol. 11. № 6. P. 521–534.
6. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Современные представления о лечении диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 49. С. 58–61.
7. Várkonyi T., Körei A., Putz Z. et al. Advances in the management of diabetic neuropathy // Minerva Med. 2017. Vol. 108. № 5. P. 419–437.
8. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 2. С. 42–45.
9. Щепанкевич Л.А., Танащян М.М., Николаев Ю.А. Роль антиоксидантов в профилактике и лечении пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018. Т. 11. № 4. С. 31–35.
10. Li X., Eisenach J.C. Adenosine reduces glutamate release in rat spinal synaptosomes // Anesthesiology. 2005. Vol. 103. № 5. P. 1060–1065.

Therapeutic Opportunities the Life Quality Improving the Patients with Diabetic Polyneuropathy

L.A. Shchepankevich¹, M.M. Tanashyan², Yu.A. Nikolayev¹, L.A. Ruyatkina³, Ye.G. Novikova¹, V.Ya. Polyakov¹, M.A. Pervuninskaya¹, K.V. Antonova²

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk

² Scientific Center of Neurology, Moscow

³ Novosibirsk State Medical University

Contact person: Larisa Aleksandrovna Shchepankevich, shepankevich@rambler.ru

Diabetic polyneuropathy (DP) is a great medical and social problem, which complicates the course of the diabetes mellitus type 2. There are not of all patients have achieved the improving condition and quality of life through the use of standard therapy. There are results of the use of the Cytoflavin in the treatment of patients with DP and the analysis of the possible mechanisms for the implementation of its therapeutic effects. As a result of the observational study were obtained indicating the efficacy and feasibility of using the Cytoflavin in the treatment of patients with type 2 diabetes complicated by DP.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, pain, quality of life, Cytoflavin



Цитофлавин

НЕЙПРОТЕКТОРНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ АКТИВАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА
НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ

способствует:

- улучшению когнитивной функции у пациентов с СД* 2-го типа [1];
- повышению уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [2];
- улучшению микроциркуляции в нижних конечностях при СДС** [3];
- уменьшению выраженности дистальной полинейропатии при СДС** [4];
- стойкому регрессу диабетической ретинопатии [5].



РЕКЛАМА. Регистрационный номер 003135/01 от 29.06.2016

* СД – сахарный диабет, **СДС-синдром диабетической стопы

1. О.И. Черноброва и соавторы//Международный эндокринологический журнал, 5(69), 2015;
2. И.В. Гацких и соавторы//Клиническая медицина, 94(7), 2016;
3. В.А. Ступин и соавторы//Хирургия, 10, 2013;
4. В.Д. Скрипко и соавторы// Хирургия, 8, 2017;
5. В.Н. Сакович//Офтальмология. Восточная Европа, 2(6)2016.

www.polysan.ru