



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

Кокарнит – высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1,2}, А.Н. Оранская, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Для цитирования: Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Кокарнит – высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (10): 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-10-10-16

Согласно данным экспертов Международной федерации диабета, опубликованным в 2022 г., количество больных диабетом превысило 500 млн. Подобная ситуация отмечается и в отношении распространенности предиабета. Таким образом, на сегодняшний день в мире насчитывается более 1 млрд лиц с нарушениями углеводного обмена.

Медико-социальную значимость сахарному диабету придают осложнения, среди которых существенную роль в нарушении со стороны различных органов и систем, а также качества жизни играет нейропатия. Современные методы лечения диабетической нейропатии позволяют добиться благоприятных результатов со значительным улучшением качества жизни пациентов.

Кокарнит относится к группе препаратов, улучшающих метаболизм и регенерацию нервных волокон периферической нервной системы. Четыре компонента в одной ампуле действуют одновременно, однонаправленно, обладают синергизмом и потенцируют действие друг друга, что обеспечивает высокую эффективность лечения.

Ключевые слова: диабет, нейропатия, сенсомоторная полинейропатия, активные формы кислорода, тиамин, цианокобаламин, пиридоксин, кокарбоксилаза

Нейропатия – поражение периферических нервов, вызванное любыми причинами, кроме воспаления.

Нервные волокна подразделяют на три группы: моторные – отвечают за двигательные функции, сенсорные – обеспечивают чувствительность тканей, автономные (вегетативные) – необходимы для неосознанной регуляции деятельности тех или иных структур, например сосудов или внутренних органов.

В клинической практике выделяют мононейропатию – поражение одного нерва, множественную нейропатию – поражение нескольких нервов, локализованных в одной зоне, и полинейропатию – поражение нервов в различных зонах.

К самым частым видам нейропатии относятся диабетическая, токсическая, посттравматическая, вызванная остеохондрозом позвоночника или артритом.

Клинически нейропатия не характеризуется болью. Пациенты преимущественно жалуются на ощущение покалывания в зоне пораженного нерва, онемение,

нарушение чувствительности той или иной зоны, уменьшение подвижности в конечности (слабость при сжатии кулака). Автономная полинейропатия может проявляться нарушением потоотделения, пищеварения, функций мочеполовой системы и др. Это связано с нарушением передачи нервного импульса к мышцам, которые теряют способность нормально сокращаться, что и приводит к возникновению перечисленных выше симптомов.

Нейропатии развиваются в течение длительного периода времени, иногда годами оставаясь бессимптомными и недиагностированными. К провоцирующим факторам утяжеления их проявлений относят стресс, употребление алкоголя, обострение хронического заболевания.

Сахарный диабет (СД) является наиболее распространенной причиной развития нейропатий, среди которых самой распространенной считается диабетическая нейропатия – 50% случаев [1]. Согласно данным D. Ziegler и соавт., у 81,1% пациентов безболевого дистальная сен-



сорная диабетическая нейропатия не диагностируется своевременно [2], несмотря на то что в дебюте СД 2 типа проявления диабетической полинейропатии (ДПН) отмечаются у 20% [3]. Через шесть лет после выявления СД 2 типа у 21% больных регистрируются поражения центральной и периферической нервной системы [4]. Согласно данным экспертов Международной федерации диабета, в 2021 г. количество больных диабетом в мире достигло 537 млн. При этом отмечалось существенное увеличение частоты встречаемости СД с возрастом [5].

Однако статистика нарушений углеводного обмена не должна ограничиваться сбором данных в отношении распространенности СД, необходимо учитывать и случаи развития предиабета, количество которых, исходя из результатов исследования NATION, в пять раз превышает количество случаев СД [6]. У пациентов с предиабетом встречается билатеральное и симметричное поражение нервов нижних конечностей с градиентом выраженности нарушений от дистальных отделов до проксимальных, что характерно для пациентов с СД [7]. Диабетическая полинейропатия ассоциируется с возрастом риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, в том числе инсульта [8], а диабетическая автономная нейропатия является независимым фактором риска остро нарушения мозгового кровообращения, в том числе вследствие нарушения регуляции церебрального кровотока в сочетании с ангиопатией [9]. Сахарный диабет признан ведущей причиной развития периферических нейропатий [10].

Характерными клиническими симптомами ДПН являются дискомфорт, жжение, парестезии, онемение, аллодинии (боли при соприкосновении ног с бельем, одеждой и т.д.), гипералгезии (усиление чувствительности к болевым раздражителям). Это обусловлено тем, что в первую очередь поражаются сенсорные нервы. В случае прогрессирования заболевания повреждаются нервы верхних конечностей. Если в патологический процесс вовлекаются периферические нервы туловища, снижается чувствительность кожи в области груди и живота [11]. Изменения поверхностной чувствительности превосходят таковые глубокой чувствительности. Далее в патологический процесс вовлекаются двигательные нервы [12]. Прогрессирование повреждения периферических нервов приводит к потере всех видов чувствительности на фоне поражения чувствительных и проприоцептивных волокон. Утрата чувствительности обуславливает неспособность распознавания микротравм стоп и повышение риска изъязвлений и инфицирования с возможным формированием в дальнейшем глубоких язв и вовлечением в процесс костной ткани, что может привести к гангрене. У больных СД нетравматическая ампутация конечности проводится в 10–20 раз чаще, чем у не страдающих СД [13].

Болевая форма ДПН встречается в 40–50% случаев и ассоциируется со значительным снижением качества жизни [14].

В клинической практике СД давно признан междисциплинарным заболеванием из-за полиорганных метаболических процессов, развивающихся на фоне ги-

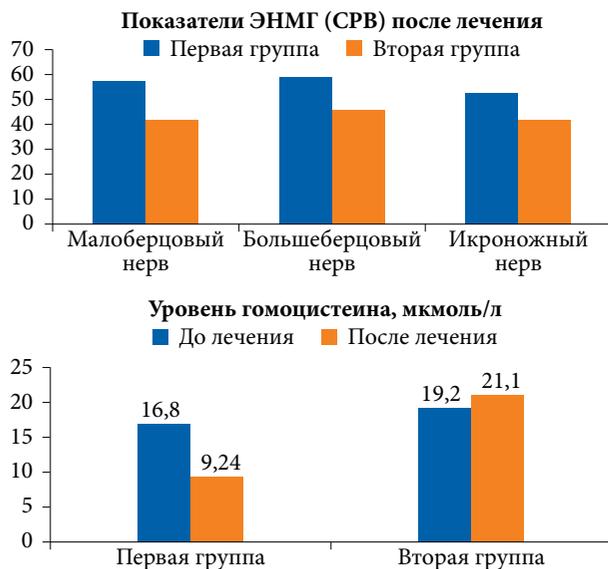
пергликемии и суточной патологической вариабельности гликемии, приводящих к формированию различных осложнений. Поражение периферической нервной системы отмечается от спинномозговых корешков до тонких нервных волокон, оно может проявляться изолированно и в сочетании с другими осложнениями заболевания [15].

Согласно определению, приведенному в десятом выпуске Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, диабетическая нейропатия – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД [16]. В документе также предложена классификация ДПН, согласно которой выделяют доклиническую стадию, стадию клинических проявлений и стадию осложнений. Четко определены группы риска: больные СД 1 типа, не достигающие целевой гликемии спустя пять лет от дебюта заболевания, и лица с СД 2 типа с момента диагностики заболевания.

Скрининг ДПН проводится у всех пациентов с СД 1 типа через пять лет от дебюта заболевания, у больных СД 2 типа – с момента установления диагноза. Скрининговое обследование должно проводиться ежегодно. Наиболее распространенным вариантом полинейропатии считается хроническая диабетическая дистальная симметричная сенсорная и/или сенсомоторная полинейропатия. Патогенез диабетической дистальной симметричной полинейропатии сложен и до конца неясен. Нервная система при СД поражается вследствие сложных многоуровневых метаболически-сосудистых нарушений.

В настоящее время существует несколько теорий патогенеза ДПН: метаболическая, сосудистая, генетическая, иммунная, и приоритет отдается микроангиопатиям [17, 18]. При ДПН за счет микрососудистых нарушений регистрируются диффузные поражения эндоневральных нервных волокон и периневрального пространства [19].

Нервная ткань – инсулиннезависимая ткань. При СД развивается хроническая гипергликемия и в нейронах существенно возрастает содержание глюкозы [12] с образованием конечных продуктов гликирования [20]. Необходимо подчеркнуть, что феномен метаболической памяти зависит от степени и продолжительности гипергликемии [21]. Среди механизмов повреждения периферических нервов в условиях хронической гипергликемии указывают активацию полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, активацию протеинкиназы С, окислительного стресса, продукцию провоспалительных цитокинов и дефицит миоинозитола [22]. Увеличение активности полиолового пути приводит к усилению метаболизма сорбитола и фруктозы, при этом снижается концентрация миоинозитола (источника энергии нерва), что приводит к инактивации Na^+/K^+ -АТФазы и нарушению проведения нервного импульса. Активация протеинкиназы С ассоциируется с уменьшением активности Na^+/K^+ -АТФазы и стимуляцией простагландинов, которые отвечают за вазоконстрикцию.



Примечание. СРВ – скорость распространения возбуждения.

Преимущество применения комплексной терапии диабетической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Накопление конечных продуктов гликирования в нервных клетках приводит к цитотоксичности. Конечные продукты гликирования могут индуцировать апоптоз шванновских клеток и высвобождение фактора некроза опухоли α [23, 24], модифицировать структурные протеины нервных волокон с образованием более ригидных форм, что приводит к нарушению аксонального транспорта и в конечном итоге к нейродегенерации. Нейродегенерация также может быть обусловлена повреждением пери- и эндоневральных сосудов в результате взаимодействия конечных продуктов гликирования с эндотелиальными клетками [25].

При СД развивается интраневральная гипоксия на фоне изменения реологических свойств крови, утолщения сосудистой стенки эндоневральных сосудов и изменения содержания в цитоплазме клеток фосфатных энергетических субстратов [17].

Ключевой медиатор адаптации к низкому напряжению кислорода – HIF-1 обеспечивает баланс окислительно-восстановительного гомеостаза, подавляя избыточное митохондриальное производство активных форм кислорода при хронической гипоксии. Гипергликемия подавляет HIF-1 посредством HIF-пролилгидроксилазного зависимого механизма, что приводит к избыточной продукции митохондриальных активных форм кислорода за счет усиления митохондриального дыхания, опосредованного пируватдегидрогеназной киназой 1. При диабете стабильность и функция HIF-1 сложно подавляются, регрессия HIF-1 играет центральную роль в перепроизводстве митохондриальных активных форм кислорода. Восстановление функции HIF-1 ослабляет гиперпродукцию активных форм кислорода, несмотря на стойкую гипергликемию, и обеспечивает защиту от апоптоза и повреждения почек. Выявлено,

что вторичная по отношению к гипергликемии подавленная функция HIF-1 способствует перепроизводству митохондриальных активных форм кислорода с прямыми патогенными эффектами [27].

Развитие окислительного стресса и избыточное образование активных форм кислорода в условиях глюкозотоксичности являются общими механизмами повреждения не только нервной ткани, но и сосудов [28].

Помимо вышеперечисленных процессов необходимо учитывать, что при нарушении углеводного обмена возрастает потребность в витамине B_1 (тиамине) и создаются условия для развития его дефицита.

Тиамин подавляет пути биосинтеза гексозамина, предупреждая развитие диабетической кардиомиопатии, что было доказано у животных с экспериментальным диабетом [29]. У больных СД 2 типа бенфотиамин (липофильный тиаминдифосфат) в дозе 1050 мг/сут предупреждает развитие эндотелиальной микро- и макрососудистой дисфункции и окислительного стресса [30]. При СД происходит повышенное выведение с мочой витамина B_2 (рибофлавина), уменьшение его усвоения [31]. Кроме того, усиливаются нарушения в обмене витамина В при этом в зависимости от стадии и степени тяжести СД [32, 33].

Витамин B_6 (пиридоксин) обеспечивает нормальный обмен белков, синтез тормозного медиатора центральной нервной системы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), адреналина и других медиаторов, необходим для использования железа при синтезе гемоглобина. Возрастание потребления белка, на практике наблюдаемое у больных СД, приводит к увеличению потребности в этом витамине [34]. Дефицит пиридоксальфосфата в плазме крови отмечается приблизительно у 25% пациентов независимо от продолжительности заболевания, пола и возраста [35].

Витамин B_{12} (цианокобаламин) необходим для синтеза нуклеиновых кислот, белков, для деления клеток, в том числе кровяных, предупреждения гемолиза, продукции миелиновой оболочки нервов, обеспечения синтеза различных соединений, в том числе ацетилхолина, предотвращения жирового перерождения клеток и тканей паренхиматозных органов (печени) [34, 36]. Большинство пациентов с СД 2 типа – лица средней и старшей возрастных групп, среди которых распространенность дефицита цианокобаламина составляет от 5 до 40% [37]. Необходимо также отметить, что одним из самых распространенных препаратов для лечения СД 2 типа является метформин. Согласно результатам многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, опубликованном в 2012 г., длительное применение метформина приводит к формированию дефицита витамина B_{12} . Дефицит витамина B_{12} вызывает гипергомоцистеинемия, которая способствует развитию атеросклероза.

При микроальбуминурии дефицит витаминов группы В носит более выраженный характер.

Витамины B_1 , B_6 и B_{12} составляют группу так называемых нейротропных витаминов, обеспечивающих нормальную структуру и функцию нервных клеток и препятствующих их повреждению при сахарном диа-



бете [34, 36]. Основой успешного лечения СД является достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей гликемии. Кроме того, это позволяет предотвратить или отсрочить развитие осложнений у пациентов с СД 1 типа и/или замедлить их прогрессирование у больных СД 2 типа.

Терапия ДПН должна быть комплексной и включать прием патогенетических препаратов, действие которых направлено на восстановление пораженных нервов и улучшение проведения возбуждения в нервных клетках, и симптоматических, способствующих уменьшению выраженности болевого синдрома и стресса, а также стабилизации психоэмоционального состояния. Пострегистрационные исследования достоверно подтверждают положительное влияние витаминов группы В у пациентов с нарушением нервной проводимости, в том числе при СД [38, 39]. Витамины группы В участвуют в энергетическом метаболизме, обладают антиоксидативными и антигиперальгическими эффектами. Была показана связь анальгетического и нейротропного эффектов витаминов группы В при лечении болевой нейропатии [40]. Применение этих препаратов позволяет снизить дозы прегабалина и габапентина у пациентов с ДПН, при этом отмечается лучший лечебный эффект по сравнению с монотерапией антиконвульсантами [41]. Витамины группы В повышают анальгетический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов при сочетанном применении [39].

Квадросинергизм агонистов пуриновых рецепторов, витаминов группы В и никотинамида обеспечивает значимое снижение нейропатических симптомов, ремиелинизацию и восстановление проведения нервных импульсов, повышая эффективность терапии и улучшая качество жизни пациентов с ДПН [42, 43].

Квадрозффект композиции компонентов Кокарнит достигается синергизмом их действия. В состав препарата входят 20 мг никотинамида, 50 мг кокарбоксилазы, 0,5 мг цианокобаламина и 10 мг трифосаденина динатрия тригидрата.

Комфортное внутримышечное введение лиофилизата Кокарнит обеспечивается комплементарным количеством ампул с растворителем, содержащим 0,5% лидокаина гидрохлорида объемом 2 мл для местной анестезии. Этот же набор ампул позволяет менять растворитель с лидокаином на воду для инъекций в случае клинической необходимости. Упаковка Кокарнит № 3 кратна 9–15 инъекциям требуемого курса терапии, что удобно для достижения квадрозффекта компонентов при одномоментном введении. Согласно классификатору клинико-фармакологических групп, Кокарнит относят к препаратам, улучшающим метаболизм и регенерацию нервных волокон периферической нервной системы. Четыре компонента в одной ампуле действуют одномоментно, однонаправленно, обладают синергизмом и потенцируют действия друг друга, тем самым обеспечивая высокую эффективность лечения.

Немаловажно и условие хранения препарата – до 25° С, что дает возможность хранить его вне холодильника.

Рассмотрим более подробно активные вещества препарата и их действие.

Никотинамид – одна из форм витамина РР, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание, участвует в процессах выработки энергии и поддержания гомеостаза, метаболизма воды и электролитов, улучшает энергетический обмен. Никотинамид – компонент фермента кодегидразы I (НАДН) и кодегидразы II (НАД-НФ), которые в свою очередь являются переносчиками водорода и участвуют в окислительно-восстановительных процессах. Кодегидраза II принимает участие в переносе фосфата, регулирует процессы фосфорилирования, способствует доставке аденозинтрифосфата в клетки. Никотинамид восстанавливает трофику нервной и других ишемизированных тканей, обладая сосудорасширяющим действием на уровне мелких сосудов и капилляров, но в отличие от никотиновой кислоты не оказывает выраженного сосудорасширяющего действия, поэтому при его применении не возникает покраснения кожных покровов и чувства прилива к голове. Никотинамид оказывает мягкое седативное действие, применяется при лечении эмоциональных и нервно-психических расстройств, таких как тревожность, депрессия, снижение внимания. Никотинамид способствует уменьшению боли и улучшению подвижности суставов при остеоартрите. Данное вещество быстро распределяется во все ткани. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием никотинамида-N-метилникотинамида. Выводится почками. Период полувыведения из плазмы составляет около 1,3 часа, стационарный объем распределения – около 60 л, общий клиренс – около 0,6 л/мин.

Кокарбоксилаза является коферментом, образующимся в организме из поступающего извне витамина В₁. Взаимодействуя с протеином и ионами магния, входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α-кетокислот, ликвидирует метаболический ацидоз. Опосредованно способствует образованию ацетил-кофермента А, синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов. Снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы. Улучшает трофику нервной ткани вследствие улучшения ее энергетического баланса. Участвует в переносе кислорода и стимулирует энергетические процессы за счет увеличения его накопления. Модулирует передачу нервного импульса, регулирует перенос натрия через нейрональную мембрану. Увеличивает метаболическую активность кардиомиоцитов, просвет коронарных сосудов. Усиливает кардиотоническое действие сердечных гликозидов, улучшает их переносимость и усвоение.

Кокарбоксилаза быстро абсорбируется после внутримышечного введения, проникает в большинство тканей организма. Подвергается метаболическому разложению, выводится преимущественно почками.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) в организме превращается в метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в превращении гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований, а также в переносе одноуглеродистых



ферментов, является необходимым компонентом дезоксирибозы и ДНК, холина, креатина, метионина, регулирует образование карнитина – переносчика свободных жирных кислот из цитоплазмы через мембрану митохондрий. Цианокобаламин является регулятором окисления жирных кислот, предотвращает накопление недоокисленных жирных кислот в матриксе митохондрий. Участвует в аминокислотном обмене, биосинтезе ацетилхолина, а также в миелинизации нервных волокон. Оказывает гемопозитическое действие, повышает регенерацию тканей, регулирует свертывающую систему крови. Цианокобаламин также способен уменьшать повреждение органов и симптомы, связанные с COVID-19 [44], так как SARS-CoV-2 влияет на метаболизм витамина B₁₂, добавляя к собственным эффектам повышенный окислительный стресс, гипергомоцистеинемию, активацию каскада коагуляции, сужение сосудов, а также почечную и легочную васкулопатию [45]. Кроме того, дефицит витамина B₁₂ может приводить к нарушению функции дыхательной, желудочно-кишечной и центральной нервной систем [46]. При недостаточности витамина B₁₂ его может замещать метилтетрагидрофолиевая кислота, однако при этом нарушаются фолиевопотребные реакции метаболизма. В крови цианокобаламин связывается с транскобаламинами I и II, которые транспортируют его в ткани. Вещество депонируется преимущественно в печени. Связывание с белками плазмы составляет 0,9%. Быстро всасывается после внутримышечного введения. Максимальная концентрация после внутримышечного введения достигается через один час. Из печени выводится с желчью в кишечник и снова всасывается в кровь. Период полувыведения – 500 дней. При нормальной функции почек 7–10% выводится почками, около 50% – через кишечник. При сниженной функции почек 0–7% – почками, 70–100% – через кишечник. Проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко. Трифосаденина динатрия тригидрат является производным аденозина, стимулирует метаболические процессы, динатрия аденозинтрифосфата тригидрат по принципу обратной связи препятствует преждевременному окислению ферментов препарата. Аденозинтрифосфат синтезируется в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса) и является основным энергетическим субстратом клетки. Оказывает вазодилатирующее действие, в том числе на коронарные и мозговые артерии. Улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей. Обладает гипотензивным и антиаритмическим действием, улучшает доставку крови к сердечной мышце, участвует в обмене веществ. Под влиянием аденозинтрифосфата происходит снижение артериального давления, расслабление гладкой мускулатуры, усиление коронарного и мозгового кровообращения. Аденозинтрифосфат участвует в передаче нервного возбуждения в адренергических и холинергических синапсах, в передаче возбуждения с блуждающего нерва на сердце, улучшает проведение нервных импульсов, облегчает проведение возбуждения в вегетативных узлах. После парентерального введения трифосаденина динатрия тригидрат проникает в клетки органов, где

расщепляется на аденозин и неорганический фосфат с высвобождением энергии. В дальнейшем продукты распада включаются в ресинтез аденозинтрифосфата. Глицин обладает глицин- и ГАМК-ергическим, α-1-адреноблолирующим, антиоксидантным и антитоксическим действием, регулирует деятельность глутаматных рецепторов. За счет нормализации и активации процессов защитного торможения в центральной нервной системе способен оказывать седативный и слабый антидепрессантный эффект, облегчает засыпание и нормализует сон, усиливает действие противосудорожных препаратов, антидепрессантов, антипсихотиков, а также обладает некоторыми ноотропными свойствами, улучшает память и ассоциативные процессы.

Включение в состав препарата Кокарнит дополнительных компонентов усиливает его эффективность и пролонгирует действие. Лидокаин добавлен в растворитель для уменьшения дискомфорта от введения препарата и продается отдельно.

Преимущество применения комплексной терапии диабетической полинейропатии у пациентов с СД 2 типа продемонстрировано в исследовании А.С. Аметова и соавт. [47]. Для оценки влияния комплексной терапии α-липоевой кислотой с кокарбоксилазой, цианокобаламином, трифосаденина динатрия тригидратом и никотиномидом на степень выраженности диабетической нейропатии у пациентов с СД 2 типа были сформированы две группы, которые были сопоставимы по уровню гликированного гемоглобина и длительности сахарного диабета. Первая группа (n = 33) в течение десяти дней с шестимесячным интервалом получала комплексную терапию, вторая группа (n = 21) – только α-липоевую кислоту.

Преимущество комплексной терапии перед монотерапией отмечалось как в отношении показателей электрокардиографии (ЭКГ), так и уровня гомоцистеина. Несмотря на доказанное положительное действие препарата Кокарнит, при его назначении необходимо учитывать противопоказания к применению. К ним относятся острые кардиологические состояния, такие как острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, неконтролируемая артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, тяжелые формы брадикардий, АВ-блокада второй-третьей степени, хроническая сердечная недостаточность (третий-четвертый функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), кардиогенный шок, синдром пролонгации QT, острые сосудистые состояния, тромбозы, геморрагический инсульт, гиперкоагуляция, в том числе при острых тромбозах, эритремия, эритроцитоз, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, воспалительные заболевания легких, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, подагра, гепатит, цирроз печени. Учитывая возможность проникновения через плаценту и в грудное молоко, препарат противопоказан во время беременности и грудного вскармливания. К противопоказаниям также относятся возраст до 18 лет (нет данных по применению у детей и подростков), повышенная чувствительность к любому компоненту препарата или растворителю.



Препарат Кокарнит обеспечивает нейрометаболический и анальгетический эффекты, положительно воздействует на эмоционально-вегетативные функции, уменьшает чувство усталости и психологическую нагрузку. Квадратный эффект Кокарнита имеет потенциал у пациентов с обострением неврологических и нейроэндокринных нарушений на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у коморбидных

пациентов (сосудистые, когнитивные, метаболические нарушения, а также нарушение функций почек и печени).

Кокарнит способен воздействовать на разные точки формирования осложнений СД и значительно улучшить качество жизни таких больных. Восстанавливая метаболические процессы, уменьшая боль, препарат повышает приверженность пациентов терапии. 

Литература

1. Unmar Y., Zafar M.I., Gao F. Factors associated with peripheral neuropathy in type 2 diabetes: subclinical versus confirmed neuropathy. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2017; 37 (3): 337–342.
2. Ziegler D., Landgraf R., Lobmann R., et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 139: 147–154.
3. Stino A.M., Smith A.G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J. Diabetes Investig.* 2017; 8 (5): 646–655.
4. Weng W., Liang Y., Kimball E.S., et al. Longitudinal changes in medical services and related costs in a single cohort of patients newly diagnosed with type 2 diabetes, 2006 to 2012. *Clin. Ther.* 2016; 38 (6): 1314–1326.
5. Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr. Diab. Rep.* 2014; 14 (9): 528.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19 (2): 104–112.
7. Lee C.C., Perkins B.A., Kayaniyl S., et al. Peripheral neuropathy and nerve dysfunction in individuals at high risk for type 2 diabetes: the PROMISE Cohort. *Diabetes Care.* 2015; 38 (5): 793–800.
8. Brownrigg J.R., de Lusignan S., McGovern A., et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart.* 2014; 100 (23): 1837–1843.
9. Cohen J.A., Estacio R.O., Lundgren R.A., et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton. Neurosci.* 2003; 108 (1–2): 73–78.
10. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.L.H. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron.* 2017; 93 (6): 1296–1313.
11. Аметов А.С., Черникова Н.А. Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2016; 8: 54–57.
12. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017; 40 (1): 136–154.
13. Moxey P.W., Gogalniceanu P., Hinchliffe R.J., et al. Lower extremity amputations – a review of global variability in incidence. *Diabet. Med.* 2011; 28 (10): 1144–1153.
14. Didangelos T., Doupis J., Veves A. Painful diabetic neuropathy: clinical aspects. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 126: 53–61.
15. Sasaki H., Kawamura N., Dyck P.J., et al. Spectrum of diabetic neuropathies. *Diabetol. Int.* 2020; 11 (2): 87–96.
16. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.
17. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375 (9733): 2215–2222.
18. Курушина О.В., Барулин А.Е. Полинейропатии при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении. *РМЖ.* 2013; 21 (36): 1843–1848.
19. Каракулова Т.А., Филимонова Т.А. Новые возможности патогенетического лечения диабетической полинейропатии. *Manage pain.* 2016; 4: 46–49.
20. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив.* 2015; 87 (10): 4–10.
21. Rhee S.Y., Kim Y.S. The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications. *Diabetes Metab. J.* 2018; 42 (3): 188–195.
22. Bruschi L., da Rocha D., Filho E., et al. Diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy. *Open J. Endocr. Metab. Dis.* 2017; 7 (1): 12–21.
23. Sugimoto K., Yasujima M., Yagihashi S., et al. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14 (10): 953–961.
24. Sekido H., Suzuki T., Jomori T., et al. Reduced cell replication and induction of apoptosis by advanced glycation end products in rat Schwann cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 320 (1): 241–248.
25. Giri B., Dey S., Das T., et al. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: an update on glucose toxicity. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 107: 306–328.
26. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007.



27. Zheng X., Narayanan S., Xu C., et al. Repression of hypoxia-inducible factor-1 contributes to increased mitochondrial reactive oxygen species production in diabetes. *Elife*. 2022; 11: e70714.
28. Siracuse J.J., Chaikof E.L. The Pathogenesis of Diabetic Atherosclerosis // *Diabetes and Peripheral Vascular Disease: Diagnosis and Management, Contemporary Diabetes* / ed. G.V. Shrikhande, J.F. McKinsey. Springer, 2012. P. 13–26.
29. Kohda Y., Shirakawa H., Yamane K., et al. Prevention of incipient diabetic cardiomyopathy by high-dose thiamine. *J. Toxicol. Sci.* 2008; 33 (4): 459–472.
30. Stirban A., Negrean M., Stratmann B., et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29 (9): 2064–2071.
31. Reddi A.S., Frank O., Baker H. Riboflavin excretion in normal and diabetic rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1990; 60 (3): 252–254.
32. Подорожный П.Г., Березин П.К. Актуальные проблемы физиологии, биохимии и патологии эндокринной системы. М., 1972. С. 375–376.
33. Саратовский медицинский институт. Сборник трудов. Саратов, 1984. 110/127. С. 8–11.
34. Ваганова М.Е. Роль витаминов в лечении сахарного диабета. *Клиническая эндокринология*. 2009; 1: 1–7.
35. Davis R.E., Calder J.S., Curnow D.H. Serum pyridoxal and folate concentrations in diabetics. *Pathology*. 1976; 8 (2): 151–156.
36. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М.: Колос, 2002.
37. Loikas S., Koskinen P., Irjala K., et al. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. *Age Ageing*. 2007; 36 (2): 177–183.
38. Котов С.В., Исакова Е.В., Лиждвой В.Ю. и др. Эффективность препарата кокарнит при диабетической нейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018; 1: 37–42.
39. Морозова О.Г., Ярошевский А.А., Здыбский В.И., Липинская Я.В. Клинико-патогенетическая взаимосвязь вегетативной и миофасциальной дисфункции (оценка эффективности применения препарата Кокарнит) *Международный неврологический журнал*. 2013; 1 (55): 75–80.
40. Журавлева М.В., Ших Е.В., Махова Л.А. Связь анальгетического и нейротропного эффектов на примере мильгаммы. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (12): 131–134.
41. Niafar M., Hai F., Porhomayon J., Nader N.D. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern. Emerg. Med.* 2015; 10 (1): 93–102.
42. Демидова О.А., Ших Е.В. Анальгетический потенциал агонистов пуриновых рецепторов и витаминов группы В в лечении диабетической полинейропатии. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018; 8 (1): 17–22.
43. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; 1: 40–51.
44. Dos Santos L.M.J. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biol. Pharm. Sci.* 2020; 11 (3): 1–5.
45. Sabry W., Elemary M., Burnouf T., et al. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA). *Transfus. Apher. Sci.* 2020; 59 (1): 102717.
46. Wolffenbuttel B.H.R., Wouters H.J.C.M., Heiner-Fokkema M.R., Van der klauw M.M. The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*. 2019; 3 (2): 200–214.
47. Аметов А.С., Косян А.А., Пашкова Е.Ю., Пьяных О.П. Преимущество применения комплексной терапии диабетической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019; 8 (3): 8–21.

Cocarnit – Highly Effective and Safe Approach to the Treatment of Diabetic Neuropathy

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD^{1,2}, A.N. Oranskaya, PhD¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Ashot M. Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

According to experts of the International Diabetes Federation, published in 2022, the number of diabetic patients exceeded 500 million. A similar situation is noted with regard to the prevalence of prediabetes. Thus, today there are more than 1 billion people with carbohydrate metabolism disorders in the world.

Medical and social significance to diabetes mellitus are attached with complications, among which neuropathy plays a significant role in the violation of various organs and systems, as well as the quality of life.

Modern methods of treatment of diabetic neuropathy allow achieving favorable results with a significant improvement in the quality of life of patients.

Cocarnit belongs to the group of drugs that improve the metabolism and regeneration of nerve fibers of the peripheral nervous system. The four components in one ampoule act simultaneously, unidirectional, have synergism and potentiate each other's actions, which ensures high efficiency of treatment.

Key words: diabetes, neuropathy, sensorimotor polyneuropathy, reactive oxygen species, thiamine, cyanocobalamin, pyridoxine, cocarboxylase

КОКАРНИТ®

www.cocarnit.ru

Трифосаденин	10 мг
Кокарбоксилаза (В ₁)	50 мг
Никотинамид (РР)	20 мг
Цианокобаламин (В ₁₂)	500 мкг



Флаконы 4 мл
или ампулы 3 мл
ЛП-002839

Оригинальный метаболический комплекс для структурно-функциональной реабилитации и эффективного лечения полинейропатий, в т.ч. диабетической

- Улучшает аксональный транспорт и способствует ремиелинизации нервных волокон
- Доказанно улучшает нервную проводимость
- Уменьшает степень оксидативного стресса
- Оказывает нейрометаболический, регенеративный и антигипоксантный эффекты
- Снижает субъективные и клинические проявления диабетической полинейропатии
- Улучшает качество жизни пациентов

Реклама



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company