

Отчет о результатах выполнения наблюдательной программы
«Оценка действия препарата Кокарнит при симптоматическом лечении
диабетической полинейропатии»

Цель исследования - выявление влияния препарата Кокарнит (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения при введении 1 раз в сутки внутримышечно в дозе 2 мл на протяжении 9 дней) на нейропатическую симптоматику у больных диабетической полинейропатией

Дизайн - открытая наблюдательная многоцентровая программа.

Критерии включения:

1. Мужчины или женщины в возрасте от 18 до 70 лет
2. Подписанное информированное согласие на участие в данном наблюдательном исследовании
3. Наличие сахарного диабета 2 типа с давностью установления диагноза не менее 12 мес.
4. Подтвержденный диагноз диабетической полинейропатии с наличием нейропатического болевого синдрома и/или парестезий, а также других проявлений поражения периферической нервной системы, обусловленного сахарным диабетом
5. Критерии исключения:
 1. Возраст моложе 18 или старше 70 лет
 2. Гиперчувствительность к любому компоненту препарата
 3. Сердечно-сосудистые заболевания (острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, неконтролируемая артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, тяжелые формы брадиаритмий, АВ-блокада II-III степени, хроническая сердечная недостаточность III-IV ст. по NYHA, кардиогенный и

другие виды шока, синдром удлиненного QT), тромбоэмболический синдром, ишемический или геморрагический инсульт

4. Острые воспалительные заболевания легких, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма
5. Беременность, грудное вскармливание
6. Состояния гиперкоагуляции, эритремия, эритроцитоз
7. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения
8. Подагра
9. Гепатит, цирроз печени
10. Прием Кокарнита, препаратов, содержащих витамины группы В и альфа-липоевую кислоту, в течение 4 недель до включения в программу.

Всем больным проводилось клиническое общесоматическое и неврологическое обследование. Критерии оценки эффективности включали оценку динамики нейропатической симптоматики по шкалам ВАШ (визуально-аналоговая шкала), TSS (Total Symptom Score – общая оценка симптомов нейропатии), NISLL (Neuropathy Impairment Score – шкала невропатических нарушений). Также оценивалась динамика значений по опроснику GSIC (Global Clinical Impression of change - оценка общего клинического впечатления).

Обследование проводилось до начала применения Кокарнита (1-й визит), через 9 дней от начала терапии (2-ой визит); через 6 недель от начала терапии (3-й визит). На всех визитах проводилась оценка состояния по шкалам TSS, NISLL и ВАШ. На 1-м и 3-м визитах, кроме того, проводились стандартные общий и биохимический анализ крови. На 2-м и 3-м визитах проводилась оценка по шкале GSIC. На 3-м визите выносилось общее заключение об эффективности лечения (значительное улучшение, умеренное улучшение, небольшое улучшение, без динамики, небольшое ухудшение,

умеренное ухудшение, значительное ухудшение) и оценивались наличие и выраженность побочных эффектов лечения. Во время всех визитов пациенты будут оценены по Шкале TSS, Шкале NISLL и ВАШ. Кроме того, 14-ти больным на всех трех визитах были проведены вегетативные тесты для оценки состояния вегетативных функций (пробы Ашнера-Даньини, Вальсальвы, ортостатическая проба), а также проведена оценка выраженности астении в соответствии со шкалой MFI-20.

До начала исследования и после его окончания проводилось лабораторно-инструментальное обследование, которое включало регистрацию ЭКГ, исследование клеточного состава крови, определение в крови содержания глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, билирубина, аланин- и аспаратаминотрансфераз, холестерина и триглицеридов.

Результаты обработаны с помощью одномерного дисперсионного анализа. Для описания демографических и клинических параметров исследуемой популяции применялись стандартные методы описательной статистики. Для показателей результатов обследования по полуколичественным шкалам, имеющих нормальное распределение, определялись среднее значение (M) и стандартная ошибка (m). Для качественных показателей, измеряемых по номинальной шкале «наличие/отсутствие» оценивали частоту выявления показателя (%).

Результаты

В исследовании приняли участие 50 пациентов, демографические показатели которых, особенности течения и характер клинической картины заболевания соответствовали критериям включения в исследование. По различным причинам, не связанным с проведением лечения, из исследования ко 2-му визиту выбыли 3 пациента, к 3-му визите их число осталось прежним ($n=47$). Таким образом, анализу подвергнуты результаты обследования 47 больных (средний возраст $47,8 \pm 9,2$ лет) из них 26 (55,3%) мужчин и 21

(44,7%) женщина. Длительность течения СД 2 типа составила $7,9 \pm 3,1$ года, длительность диабетической полинейропатии составила $3,1 \pm 0,7$ лет.

Результаты обследования наблюдавшихся больных по ВАШ, TSS NISLL

На фоне проведенного лечения ко 2-му визиту имело место уменьшение интенсивности болевого синдрома по ВАШ (Табл. 1). Уменьшение интенсивности спонтанного болевого синдрома сопровождалось частичным регрессом таких проявлений нейропатического синдрома, как парестезии и дизестезия.

Таблица 1

Результаты обследования наблюдавшихся больных (баллы, $M \pm m$)

| Показатель | 1-й визит | 2-ой визит | 3-й визит |
|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| ВАШ | $7,5 \pm 1,7$ | $5,2 \pm 1,2^*$ | $4,6 \pm 1,1^*$ |
| TSS | $4,67 \pm 0,71$ | $3,92 \pm 0,54^*$ | $3,41 \pm 0,44^*$ |
| NISLL | $5,41 \pm 0,43$ | $5,02 \pm 0,52$ | $4,30 \pm 0,41^*$ |

* - различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$)

Уменьшение интенсивности болевого синдрома в соответствии с ВАШ ко 2-му визиту составило в среднем 30,1% ($p < 0,05$). К 3-му визиту имело место дальнейшее уменьшение интенсивности боли по сравнению со 2-м визитом (на 11,5%), значения по-прежнему имели достоверные различия с показателями на 1-м визите, однако, достоверных различий между показателями на 2-м и 3-м визитах отмечено не было.

При оценке состояния наблюдавшихся больных по шкале TSS оказалось, что на 2-м визите, по сравнению с исходным уровнем имело место снижение суммарного показателя в среднем на 16,1% ($p < 0,05$). Изменение показателя произошло за счет уменьшения интенсивности спонтанных боли и ощущение жжения, при том, что значимых изменений показателей выраженности парестезий и онемения отмечено не было. При обследовании на 3-ем визите имело место дальнейшее уменьшение показателя по шкале TSS (на 13,0% в среднем), однако отличия не носили достоверного характера

по сравнению с результатами, полученными на 2-ом визите. Как и на 2-ом визите, наиболее выраженными оказались уменьшение спонтанной боли и жжения, тогда как выраженность парестезий и онемения, хоть и продолжала уменьшаться по сравнению с исходным уровнем, однако, различия не достигли достоверного уровня.

При оценке состояния обследованных больных по шкале NISLL ко 2-му визиту имело место уменьшение значений в среднем на 7,2%, однако, различия не носили достоверного характера. При обследовании на 3-м визите было отмечено значительное снижение значений по шкале NISLL (на 14,2% по сравнению с показателями на 2-ом визите), которое достигало уровня статистической значимости ($p < 0,05$). Достоверные различия регистрировались также по сравнению с результатами обследования до начала терапии. Положительная динамика по шкале NISLL была обусловлена, в первую очередь, улучшением состояния поверхностной (болевой) и глубокой (суставно-мышечной) чувствительности. Относительно в меньшей степени проведенная терапия приводила к нарастанию мышечной силы и восстановлению утраченных сухожильных и периостальных рефлексов (коленный и ахиллов) у пациентов с диабетической полинейропатией с моторным компонентом. Следует отметить, что клинически значимые парезы у наблюдавшихся больных отсутствовали и двигательные нарушения проявлялись, в первую очередь, симметричным снижением ахилловых рефлексов.

Результаты исследования вегетативных тестов у обследованных больных

Исходно у большинства обследованных пациентов имела место тенденция к преобладанию симпатического отдела вегетативной нервной системы. На фоне проведенного лечения при исследовании на втором визите регистрировалась тенденция к нарастанию активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, однако, отличия не носили достоверного характера от исходных показателей (Табл. 2).

Таблица 2.

Динамика результатов вегетативных тестов на фоне проводимой терапии

| Показатель | 1-й визит | 2-ой визит | 3-й визит |
|---------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Рефлекс Ашнера-Даньини (уд/мин) | 4,1±0,6 | 5,9±1,1 | 6,9±0,8* |
| Проба Вальсальвы (уд/мин) | 4,4±0,9 | 5,2±0,9 | 6,7±0,7* |
| Ортостатическая проба (уд/мин) | 28,4±6,5 | 25,3±8,4 | 21,5±7,6* |
| MFI (баллы) | 67,9±16,9 | 65,4±19,6 | 60,8±15,8 |

* - различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$)

При обследовании на 2-ом визите было зарегистрировано увеличение по сравнению с исходным уровнем, значений, характеризующих рефлекс Ашнера-Даньини (на 29,4%; $p < 0,05$), выполнение пробы Вальсальвы (на 25,6%; $p < 0,05$) и ортостатической пробы (на 17,7%; $p < 0,05$), что свидетельствовало о тенденции к нормализации состояния вегетативной нервной системы. Существенных изменений выраженности астенических нарушений выявлено не было, хотя и имела место тенденция к уменьшению ее выраженности к 3-му визиту (различия не носили достоверного характера по сравнению с исходным уровнем).

Результаты оценки эффективности проведенного лечения наблюдавшихся больных в соответствии с GSIC

При анализе эффективности проведенного лечения на 2-ом визите было установлено, что 17 (36,2%) больных отметили выраженное улучшение, 18 (38,3%) пациентов расценили эффект проведенной терапии как умеренный, 8 (17,0%) – как минимальный и 4 (8,5%) пациентов не отметили наступления

эффекта от проведенного лечения. При обследовании на 3-ем визите выраженное улучшение отметили 19 (40,2%) больных, умеренное улучшение от проведенного лечения – 21 (44,9%) пациент, минимальное улучшение – 3 (6,4%) больных и 4 (8,5%) пациентов не отметили наступления эффекта от проведенного лечения. Следует отметить, что при детализированном расспросе наиболее значимыми результатами проведенного лечения, по мнению пациентов, оказались уменьшение интенсивности болевого синдрома и сопутствующему ему такому расстройству, как жжение. Признаки восстановления функции двигательных нервов, в частности, нарастание сухожильных и периостальных рефлексов оказались намного менее значимыми эффектами проведенного лечения.

Нежелательные побочные эффекты проведенной терапии

Ни у одного из наблюдавшихся больных не было зарегистрировано серьезных нежелательных эффектов проведенного лечения. Несерьезные нежелательные явления имели место у 3-х (6,4%) пациентов: у 2-х (4,3%) больных имела место локальная преходящая гиперемия в месте введения препарата и у одного (2,1%) больного наблюдалось уплотнение тканей в месте инъекции. Указанные явления регрессировали самостоятельно, не привели к прекращению терапии или изменению схемы лечения.

Выводы

1. Наиболее ранним эффектом применения Кокарнита у пациентов с диабетической полинейропатией является уменьшение интенсивности спонтанного болевого синдрома, которое регистрируется непосредственно после окончания курса введения препарата. Одновременно уменьшается выраженность такого проявления нейропатического синдрома, как жжение.

2. Применение Кокарнита у рассматриваемого контингента больных сопровождается достоверным уменьшением выраженности

симптомов выпадения функций периферических нервов в виде восстановления поверхностной и глубокой чувствительности. Данный положительный эффект регистрируется в отсроченном периоде после окончания курсового введения Кокарнита.

3. Применение Кокарнита у обследованных пациентов сопровождалось тенденцией к нормализации состояния вегетативной нервной системы, в частности, увеличением изначально подавленной активности ее парасимпатического отдела. Достоверные отличия от исходного уровня регистрировались только на 3-м визите.

4. Применение Кокарнита у больных с диабетической полинейропатией может оказывать положительный эффект не только непосредственно в процессе лечения (после окончания курса внутримышечного введения препарата), но и в отсроченном периоде, что необходимо принимать во внимание при планировании терапии. Пациенту также следует разъяснять возможность отсроченного наступления эффекта, что, вероятно, способно повысить приверженность проводимой терапии.

5. Кокарнит, применяемый при лечении пациентов с диабетической полинейропатией в стандартных дозировках характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием системных реакций и изменений со стороны клеточного и биохимического состава крови и ЭКГ. В ходе исследования не было зарегистрировано случаев лекарственного взаимодействия Кокарнита с другими лекарственными препаратами, которые получали наблюдавшиеся пациенты.