

Эффективность препарата кокарнит при диабетической нейропатии

С.В. КОТОВ*, Е.В. ИСАКОВА, В.Ю. ЛИЖДВОЙ, Ю.А. БЕЛОВА, Т.В. ВОЛЧЕНКОВА, А.В. БОРОДИН, В.А. ШВЕДОВ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Цель исследования. Изучение эффективности комплексной терапии, включающей кокарнит, в состав которого входят витамины группы В, трифосаденин и никотинамид, у пациентов с диабетической нейропатией. **Материал и методы.** Обследован 41 пациент с наличием дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии на фоне сахарного диабета 2-го типа. Были созданы две группы: 26 пациентов основной группы получали в комплексном лечении препарат кокарнит, 15 больных группы сравнения — стандартную терапию. **Результаты и заключение.** У пациентов основной группы на фоне терапии была выявлена положительная динамика по данным визуальной аналоговой шкалы ($p=0,0001$), шкалам TSS ($p=0,0001$), NSS ($p=0,001$), NDS ($p=0,0431$), SF-36 ($p=0,0008$), электронейромиографических показателей, уровню гликированного гемоглобина. У пациентов группы сравнения отмечалась нестойкая положительная динамика субъективной неврологической симптоматики, при этом показатели клинических шкал не достигали степени достоверности. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование препарата кокарнит в комплексном лечении пациентов с диабетической нейропатией.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия, качество жизни, витамины группы В, кокарнит.

The efficacy of cocarnit in diabetic neuropathy

S.V. KOTOV, E.V. ISAKOVA, V.YU. LEIDVOLL, YU.A. BELOV, T.V. VOLCHENKOVA, A.V. BORODIN, V.A. SHVEDOV

Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Objective. To study the efficacy of the complex therapy, including cocarnit (group B vitamins, triphosadenine and nicotinamide), of diabetic neuropathy. **Material and methods.** Forty-one patients with diabetes mellitus type 2 and distal symmetric sensorimotor polyneuropathy were examined. Patients were divided into 2 groups. Patients of the main group ($n=26$) received complex therapy, including cocarnit, and patients of the comparison group ($n=15$) received standard treatment. **Results and conclusion.** The positive dynamics based on the VAS ($p=0.0001$), TSS ($p=0.0001$), NSS ($p=0.001$), NDS ($p=0.0431$), SF-36 ($p=0.0008$), electroneuromyographic results and glycated hemoglobin levels was observed in the main group. In patients of the comparison group, the positive dynamics was instable; the scores of clinical scales did not reach statistical significance. The results suggest the use of cocarnit in the complex treatment of patients with diabetic neuropathy.

Keywords: diabetic neuropathy, quality of life, group B vitamins, cocarnit.

Распространенность сахарного диабета (СД) значительно возросла во всем мире, представляя собой одну из глобальных проблем современного здравоохранения. Согласно результатам эпидемиологических исследований Международной федерации диабета [2], в настоящее время каждый одиннадцатый из взрослых жителей планеты (415 млн) страдает СД. По прогнозам [1], к 2040 г. у каждого десятого (642 млн) будет диагностирован СД. В США, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний [3], встречаемость СД приближается к 10% и ежегодно увеличивается. По самым пессимистичным прогнозам [4] ожидается удвоение показателя заболеваемости во всем мире в период с 2000 по 2030 г. с достижением уровня пандемии.

Среди многочисленных осложнений СД диабетическая полинейропатия (ДПН) занимает особое место, значительно снижая качество жизни и являясь одной из ведущих причин инвалидности, связанной с выраженными болями (20–30% больных), ампутациями стопы, падениями и травматизацией [5–7].

Дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия встречается, по разным данным, более чем у 20% больных СД 1-го типа (СД1) через 20 лет от дебюта заболевания и у 10–15% при вновь диагностированном СД 2-го типа (СД2), увеличиваясь до 50% через 10 лет [7]. По мнению ряда авторов, фактическая распространенность нейропатии у пациентов с диабетом составляет до 30–50% в течение заболевания [8], доходя до 90% [9–11].

При этом диабет вызывает широкий спектр нейропатических осложнений, включая острые и хронические формы, очаговые и диффузные, захватывающие каждый уровень периферического нерва, от основания до дистального отдела аксона [12–14]. Сенсомоторная дистальная полинейропатия, определяемая как «симметричная, зависящая от длины нерва, связанная с изменениями метаболизма и микрососудов в результате хронического воздействия гипергликемии», является наиболее распространенной формой: на ее долю приходится до 75% всех случаев нейропатии. Повреждения нервов при СД включают

также автономную нейропатию, мононейропатию (в том числе краниальную), проксимальную асимметричную нейропатию и др. Кроме того, у пациента одновременно может быть выявлено несколько клинических форм.

Патогенез диабетической периферической нейропатии является сложным и определяется не только метаболическими и сосудистыми факторами. Гипергликемия является лишь одним из многих ключевых метаболических событий, которые, как известно, вызывают аксональное и микрососудистое повреждение. Всесторонний, но далеко не исчерпывающий список включает также токсическое ожирение, оксидативный стресс, дисфункцию митохондрий, активацию полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования (AGE) и повышение уровня воспалительных маркеров.

На сегодняшний день существует мнение о различии патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования нейропатии в зависимости от типа СД. Согласно данным одного из последних Кокрейновских обзоров [15], жесткий контроль гипергликемии при СД1 может значительно снизить развитие нейропатии, примерно на 60–70% ($p < 0,00001$). У пациентов с СД2, согласно данным метаанализа рандомизированных контрольных исследований [16], не выявлено значительных преимуществ интенсивного гликемического контроля в снижении частоты развития ДПН. Этот вывод был подтвержден и в повторном Кокрейновском обзоре, который не продемонстрировал значительного улучшения маркеров нейропатии у пациентов с СД2 с интенсивным гликемическим контролем. Было показано, что при СД2 жесткий контроль глюкозы лишь незначительно снижал развитие нейропатических расстройств (на 5–7%). Даже хороший контроль уровня гликемии более чем у 40% пациентов с СД не предотвращал развития нейропатии. Многолетнее мнение о доминирующей роли только гипергликемии в развитии нейропатических нарушений при СД на сегодняшний день подвергается тщательному анализу и пересматривается под воздействием новых данных, свидетельствующих о развитии нейропатии при хорошем гликемическом контроле (уровень гликированного гемоглобина — $HbA_{1c} < 5,4\%$) [12, 17].

Согласно данным проведенных исследований, среди важнейших факторов, сопряженных с развитием микрососудистых нарушений при СД2, рассматриваются возраст больного [18–20], повышенные показатели системного артериального давления, значения HbA_{1c} , глюкозы натощак (FBG) и через 2 ч после завтрака (2 hBG) [21, 22], а также индекса массы тела, включая антропометрические показатели ожирения, такие как окружность талии (WC), соотношение талии к бедрам (WHR) и талии к росту (WHtR) [23]. Ряд исследователей [10] особо выделяют дислипидемию, артериальную гипертензию и курение как наиболее значимые факторы риска развития ДПН.

Таким образом, за последние десятилетия были достигнуты определенные успехи в изучении механизмов, лежащих в основе патофизиологии нейропатии при СД. Вопросы ведения пациентов с СД, а также подходы, касающиеся предотвращения развития нейропатических осложнений, активно обсуждаются с учетом понимания, что агрессивный гликемический контроль является эффективным подходом изменения течения болезни и ее осложнений при СД1, но не при СД2. Лечение должно быть направлено на коррекцию патогенетических нарушений,

факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и включать симптоматическую терапию. Жесткий контроль массы тела и акцент на физические упражнения являются значимыми для пациентов с нейропатией при диабете и предиабете, равно как и реализация стратегий, ориентированных на изменяемые факторы риска. В качестве дополнительных вариантов патогенетически обоснованной фармакотерапии при ДПН наряду с исследованиями антиоксиданта (α -липоевая кислота) рассматриваются витамины группы В.

Положительное влияние витаминов группы В при ДПН основано на их действии непосредственно на механизмы, определяющие контроль боли, поскольку они обладают антиноцицептивными и антигипералгическими эффектами. В одном из исследований [24] на животных были оценены возможные антиаллодинические эффекты тиамин, пиридоксин и цианокобаламина, а также дексаметазона и их комбинации. Было показано, что подкожное введение этих препаратов значительно уменьшало тактильную аллодинию у крыс. В более позднем исследовании [25] были представлены данные о возможности применения комбинации витаминов группы В в лечении болевой нейропатии. Результаты экспериментов показали усиление анальгетического эффекта при одновременном применении витаминов группы В и нестероидных противовоспалительных препаратов, что позволило значительно облегчить проявления нейропатии. Перспективной представляется комбинированная терапия, основанная на использовании витаминов группы В с противосудорожными средствами, такими как прегабалин, габапентин и антидепрессант дулоксетин. В одном из недавних исследований [26], где была предложена комбинированная терапия этими препаратами, была показана возможность снижения у пациентов с ДПН дозы прегабалина и габапентина, при этом был отмечен лучший лечебный эффект по сравнению с монотерапией антиконвульсантами [27].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности препарата кокарнит в лечении больных с ДПН.

Материал и методы

В клинике неврологии МНИКИ им. М.Ф. Владимирского проведено обследование и лечение 41 больного с ДПН (средний возраст $56,78 \pm 1,54$ года). Все пациенты прошли комплексное клиническое обследование, включающее общеклинический и биохимический анализы крови (в том числе определение уровня HbA_{1c}) и мочи, липидограмму, электрокардиографию, рентгенографическое исследование органов грудной клетки. В исследование включали пациентов старше 18 лет обоего пола, страдающих СД2 с наличием симптомов ДПН, подписавших информированное согласие. Критерии исключения: известная гиперчувствительность к любому компоненту исследуемого препарата; тяжелая форма артериальной гипертензии, артериальная гипотония; острый инфаркт миокарда; гиперкоагуляция, эритремия, эритроцитоз; нестабильное течение СД2; коллагеновые болезни; воспалительные заболевания легких; беременность и лактация; почечная недостаточность; нарушение функции печени; злокачественные опухоли; цитотоксическая и иммуносупрессивная терапия; отказ пациента от сотрудничества; полинейропатия иного генеза; прием препаратов, содер-

жаших витамины группы В, АТФ, кокарбоксилазу позднее, чем за месяц до начала исследования.

Пациенты методом случайной выборки были распределены в 2 группы, сопоставимые по возрасту: 26 больных основной группы (средний возраст $55,58 \pm 1,76$ года) получали в комплексном лечении препарат кокарнит, 15 пациентов группы сравнения (средний возраст $58,86 \pm 2,92$ года) — стандартную терапию.

Средняя длительность течения СД2 в обеих группах составляла $9,18 \pm 0,94$ года: в основной группе $8,81 \pm 1,12$ года, в группе сравнения $9,33 \pm 1,70$ года. Таким образом, группы были сопоставимы и по длительности течения СД2.

Эффективность проводимой терапии оценивали по выраженности симптоматики по общей шкале симптомов (Total Symptom Score — TSS), шкале неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score — NSS), шкале нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score — NDS). Второстепенными показателями, подтверждающими эффективность терапии, были оценка качества жизни по соответствующему опроснику (The Short Form-36 — SF-36), болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также электромиографических показателей.

Оценка безопасности проводимой терапии включала контроль и фиксацию возникновения и течения всех нежелательных явлений, в том числе влияющих на самочувствие; симптомы и признаки болезни; клинические значимые изменения биохимических параметров; сопутствующие заболевания и несчастные случаи.

Пациентам основной группы препарат кокарнит (трифосаденин 10 мг, цианокобаламин 0,5 мг, никотинамид 20 мг, кокарбоксилаза 50 мг) вводили 1 раз в сутки внутримышечно в дозе 2 мл на протяжении 9 сут в составе комплексной терапии, а затем по 1 ампуле внутримышечно, согласно инструкции, на 12, 15, 18, 21, 24, 27-е сутки. В течение настоящего исследования было проведено несколько визитов (1, 9, 30, 60-е сутки), на которых проводились мероприятия по оценке безопасности и эффективности терапии. Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GCP).

Для статистической обработки материала использовали пакет программы BioStat 2009 Professional 5.8.4. При сравнении двух зависимых выборок применяли парный *t*-критерий и непараметрический тест Вилкоксона. При сравнении двух независимых выборок использовали непараметрический *U*-критерий Манна—Уитни. Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Д'Агостино—Пирсона. Корреляционный анализ двух выборок проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов статистического анализа различия между группами признавались статистически значимыми при допустимой вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика у всех пациентов основной группы (100%). Регрессировали или уменьшили выраженность следующие симптомы: утомляемость, жжение, онемение, покалывание, боли, судороги в нижних конечностях. Было отмечено нарастание силы мышц в нижних конечностях, что облегчало движение, повышало выносливость при физических нагрузках. У пациентов группы сравнения положительная динамика была отмечена лишь в 20% случаев (3 из 15 больных). У большей части больных группы сравнения положительной динамики субъективной симптоматики не выявлено. Пациенты отмечали некоторое уменьшение выраженности болевого синдрома, онемения, их менее беспокоили парестезии, однако симптоматика продолжала проявлять себя и по-прежнему сохранялись слабость в ногах и ограничение объема активных движений.

По данным оценки болевого синдрома по ВАШ у пациентов основной группы после проведенного лечения был выявлен статистически значимый регресс болевых ощущений. У части пациентов группы сравнения также отмечалась положительная динамика в виде уменьшения боли, однако в целом по группе средние показатели не достигли степени статистической значимости. По ВАШ средний показатель до лечения в основной группе составлял $5,77 \pm 0,37$ балла. В основной группе уже к 30-м суткам было отмечено статистически значимое изменение показателя, которое сохранялось к 60-м суткам ($4,46 \pm 0,31$ балла). В группе сравнения, где средний показатель оценки по ВАШ исходно составлял $6,4 \pm 0,46$ балла, на фоне терапии не было достигнуто его значимого снижения ($6,2 \pm 0,51$ балла) (табл. 1).

В ходе исследования была проведена сравнительная оценка качества жизни пациентов в динамике на фоне проведенного лечения по опроснику SF-36. Среднее значение показателя физического функционирования (PF) у пациентов основной группы и группы сравнения составляло до лечения $60,77 \pm 5,33$ и $42,33 \pm 6,38$ балла соответственно. Исходно показатель физического функционирования в основной группе был выше, чем у пациентов группы сравнения ($p = 0,0035$). После лечения было отмечено статистически значимое изменение показателя только в основной группе ($64,04 \pm 5,27$ балла; $p = 0,0035$), в то время как в группе сравнения динамика не достигла степени статистической значимости ($45,33 \pm 6,29$ балла; $p = 0,0516$).

Среднее значение показателя ролевого функционирования (RP) исходно было сопоставимо у пациентов основной группы и группы сравнения ($29,81 \pm 7,47$ и $36,67 \pm 9,4$ балла соответственно). После проведенного лечения отмечена динамика показателя, которая достигала степени статистической значимости только у пациентов в основной группе — $42,31 \pm 6,9$ ($p = 0,0209$) и $35,0 \pm 9,38$ балла соответственно.

Таблица 1. Динамика показателя боли по ВАШ на фоне лечения в основной группе и группе сравнения, баллы

Группа	Исходно	9-е сутки	30-е сутки	60-е сутки
Основная ($n=26$)	$5,77 \pm 0,37$	$5,65 \pm 0,35$	$4,81 \pm 0,36^*$	$4,46 \pm 0,31^{**}$
Сравнения ($n=15$)	$6,4 \pm 0,46$	$6,33 \pm 0,48$	$6,2 \pm 0,51$	$6,2 \pm 0,51$

Примечание. * — $p = 0,0002$ по сравнению с исходным показателем; ** — $p = 0,0001$ по сравнению с исходным показателем.

Таблица 2. Динамика показателей по оценочным шкалам (в баллах) на фоне терапии

Группа	До лечения	9-й день	30-й день	60-й день
Шкала TSS				
Основная (n=26)	7,11±0,47	7,01±0,46	5,98±0,44**	5,70±0,46**
Контрольная (n=15)	5,99±0,84	5,65±0,79	5,60±0,79	5,42±0,82
Шкала NSS				
Основная (n=26)	7,46±0,21	7,38±0,20	6,69±0,23**	6,69±0,23**
Контрольная (n=15)	6,87±0,36	6,87±0,36	6,8±0,39	6,8±0,39
Шкала NDS				
Основная (n=26)	10,38±0,49	10,38±0,49	10,23±0,48	10,19±0,51*
Контрольная (n=15)	10,60±0,9	10,60±0,9	10,4±0,91	10,4±0,91

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем до начала лечения; ** — $p < 0,005$ по сравнению с показателем до начала лечения.

Среднее значение показателя боли (P) до лечения было сопоставимо в основной группе и группе сравнения (45,58±4,09 и 41,73±6,62 балла соответственно). После лечения статистически значимое изменение между показателем до и после лечения наблюдали только в основной группе — 50,38±3,59 балла ($p=0,0281$) и 42,4±6,23 балла соответственно.

Средний показатель общего здоровья (GH) исходно у пациентов основной и группы сравнения статистически значимого различия не имел (43,35±3,43 и 42,47±4,83 балла соответственно). После лечения статистически значимая разница была отмечена у пациентов только в основной группе — 49,31±3,62 балла ($p=0,0329$) и 42,6±5,41 балла соответственно.

Среднее значение показателя жизнеспособности (VT) до лечения у пациентов основной и группы сравнения было сопоставимо (41,15±4,34 и 45,33±5,80 балла соответственно). После лечения статистически значимая разница показателей была отмечена у пациентов только в основной группе (47,12±3,95 балла; $p=0,0288$), в группе сравнения — снижение среднего значения без статистически значимого различия (29,06±6,03 балла).

Среднее значение показателя социального функционирования (SF) у пациентов основной и группы сравнения не имело статистически значимого различия до лечения (58,88±4,59 и 58,53±8,6 балла соответственно). После лечения статистически значимая разница в виде увеличения значения среднего показателя была выявлена у пациентов только в основной группе (67,5±4,27 балла; $p=0,0113$), в группе сравнения отличие не достигло статистически значимого различия (59,4±8,77 балла; $p=0,3173$).

Среднее значение эмоционального функционирования (RE) у пациентов основной и группы сравнения исходно не имело статистически значимого различия (44,84±8,47 и 45,33±5,80 балла). После проведенного лечения показатель в основной группе значительно не изменился (47,34±7,47 балла), в группе сравнения было отмечено статистически значимое снижение (43,27±7,95 балла; $p=0,018$).

Среднее значение показателя психологического здоровья (MH) исходно статистически значимо изменилось только в основной группе после проведенного лечения. До лечения в основной и группе сравнения показатели составляли 50,31±3,97 и 48,27±4,01 балла, после лечения 55,38±3,67 балла ($p=0,0438$) и 48,27±4,85 балла соответственно.

При окончательном анализе качества жизни пациентов согласно опроснику SF-36 показатель его усредненной оценки после проведенного лечения статистически

значимо увеличился только у пациентов в основной группе, в группе сравнения изменений выявлено не было.

Вышеописанные изменения физического и психологического здоровья пациентов на фоне проводимого лечения подтверждались данными оценочных клинических шкал. После курса лечения отмечено достоверное улучшение по сравнению с исходными данными по шкале TSS, NSS, NDS в основной группе. В группе сравнения динамика показателей не достигла степени достоверной разницы, хотя исходно обе группы были сопоставимы по всем вышеперечисленным оценочным шкалам (табл. 2).

Пациентам обеих групп была проведена оценка электромиографических показателей. У большей части пациентов отсутствовала значимая асимметрия значений, за исключением нескольких больных, что позволило анализировать их величину до и после проведенного лечения.

При детальном персонифицированном анализе данных электромиографического исследования положительная динамика показателей была выявлена у всех пациентов основной группы. Изменения в целом не имели характера «драматического улучшения» за короткий период наблюдения, но свидетельствовали о положительном влиянии проведенной терапии, что отразилось в первую очередь в нарастании амплитуды М-ответа и повышении скорости проведения по нерву.

Диапазон распределения амплитуды М-ответа по малоберцовому нерву (в точке стимуляции предплюсны) составлял у пациентов основной группы до лечения 1,24—14,12 мВ. У 7 из 19 больных до лечения показатели амплитуды М-ответа были ниже границы нормы (в точке стимуляции на предплюсне) и у 11 из 19 (в точке стимуляции головки малоберцовой кости). К 60-м суткам наблюдения после проведенного лечения у 8 пациентов с исходно сниженными показателями отмечалась положительная динамика. Не выявлено динамики значения амплитуды М-ответа у 4 пациентов с исходно сниженными показателями и у пациентов, имевших исходно нормативные параметры.

При исследовании скорости распространения возбуждения (СРВ) по моторным волокнам малоберцового нерва у пациентов основной группы диапазон распределения составлял 35,1—56 м/с. У 15 из 19 пациентов были отмечены значения ниже границы нормы. После проведенного лечения диапазон показателя СРВ по малоберцовому нерву изменился, составляя 37,4—56,6 м/с. Было выявлено увеличение скорости проведения по нерву на 3—7 единиц у 7 пациентов, что являлось весьма значимым для представленного периода наблюдения в ходе восстановительного лечения диабетической нейропатии. При этом у пациентов отмечались также положительные изменения и

других показателей на электронной миограмме, в частности снижение значения резидуальной латентности и порога возникновения М-ответа при проведении стимуляции в ходе исследования, что, безусловно, являлось косвенным свидетельством протекающих репаративных процессов в нервных окончаниях.

В ходе настоящего исследования был также проведен анализ уровня HbA_{1c} у пациентов на фоне проводимой терапии с использованием препарата кокарнит ($n=18$). В результате было получено статистически значимое снижение значений уровня: с $7,8 \pm 0,38\%$ до начала лечения до $7,54 \pm 0,36\%$ после ($p=0,0346$). Также при проведении визитов, начиная с 30 сут наблюдения, пациенты подтверждали нормализацию уровня гликемии и даже в ряде случаев (на фоне привычной дозы сахароснижающих препаратов) снижение показателя сахара крови, что позволяло корректировать дозу для контроля СД.

Таким образом, в результате настоящего исследования были получены результаты, свидетельствующие об эффективности применения данного комплекса в лечении пациентов с ДПН. Уменьшение выраженности болевых проявлений, отражающих статистически значимое изменение по ВАШ, динамика показателей по опросникам TSS, NSS на фоне лечения свидетельствовала о его положительном влиянии на основные симптомы ДПН. Регресс неврологического дефицита в ходе лечения был подтвержден оценкой по шкале NDS. Полученные данные совпадают с результатами проведенных ранее исследований. Так, в одном из представленных Кокрейновских обзоров, посвященных применению витаминов группы В в лечении больных с периферической нейропатией, указывалось на эффективность лечения нейропатии, уменьшение клинических проявлений, снижение порога восприятия вибрации при пероральном приеме бенфотиамина [29]. Н. Hammes и соавт. [30] в результате исследования на животных также отмечали положительную динамику на фоне бенфотиамина при повреждении периферических нервов в моделированном СД. В другом плацебо-контролируемом исследовании фазы III [31] с участием пациентов, получавших бенфотиамин в течение 6 нед, было выявлено улучшение при оценке симптоматики нейропатии в основной группе по сравнению с группой плацебо. Положительное действие бенфотиамина, как показывают данные проведенных исследований, реализуется посредством активации транскетолазы, препятствию альтернативным путем, вызванным неконтролируемым притоком глюкозы в клетки, включающим пути полиола, гексозамина, протеинкиназы-С и образование конечных

продуктов гликирования, тем самым препятствуя развитию и прогрессированию ДПН [32].

Клиническая эффективность комбинированной терапии, включающей бенфотиамин и витамин B_6 , также отмечена в исследовании Н. Stracke и соавт. [33], когда в результате лечения у пациентов с ДПН выявлено значительное снижение болевых ощущений. Положительные данные динамики клинических проявлений коррелировали с лабораторными тестами (HbA_{1c}) и электрофизиологическими параметрами (моторная/сенсорная проводимость), что позволило сделать вывод о благоприятном влиянии терапии, которая привела к значительному субъективному и объективному улучшению и была эффективным выбором для лечения ДПН.

В настоящем исследовании было продемонстрировано статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} на фоне лечения у пациентов основной группы, что представляло весьма значимым достижением комплексной терапии при СД.

Немаловажное значение имеет также и безопасность сахароснижающей терапии у пациентов с СД. Полученные в ходе настоящего исследования результаты, свидетельствующие об эффективности терапии витаминами группы В у пациентов с СД, имеют безусловное практическое значение, связанное с долгосрочным использованием метформина, являющегося одним из двух пероральных сахароснижающих препаратов в типовом перечне основных лекарственных средств ВОЗ. Согласно действующим медицинским рекомендациям, метформин — препарат первого выбора для лечения СД2, особенно у людей с избыточной массой тела и ожирением с нормальной функцией почек. Длительный прием метформина связан с малой абсорбцией витамина B_{12} (цианокобаламин) и повышенным уровнем метилмалоновой кислоты, что может оказывать вредное воздействие на периферические нервы у пациентов с СД2 [34, 35]. Комбинация поливитаминов с гипогликемической терапией представляется целесообразной и может потенциально защитить от низких пороговых концентраций витамина B_{12} таких пациентов [36, 37].

Таким образом, применение препарата кокарнит, содержащего витамины группы В, а также трифосаденин и никотинамид представляется патогенетически обоснованным и эффективным в комплексном лечении пациентов с диабетической нейропатией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol*. 2017;60:1-5. <https://doi.org/10.1159/000459641>
2. da Rocha Fernandes J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Seuring T, Zhang P, Cavan D, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:4854. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.016>
3. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res*. 2016;5:1000:738. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7898.1>
4. Hossain P, Kowar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356(3):213-215. <https://doi.org/10.1056/nejmp068177>
5. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция). *РМЖ*. 2017;25(11):822-830. [Kotov SV, Rudakova IG, Isakova EV, Volchenkova TV. Diabetic neuropathy: a variety of clinical forms (a lecture). *RMZh*. 2017;25(11):822-830. (In Russ.)].
6. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Особенности современных подходов к диагностике и лечению полинейропатии при сахарном диабете (лекция). *РМЖ*. 2016;24(24):1620-1626. [Kotov SV, Rudakova IG, Isakova EV, Volchenkova TV. Modern approach-

- es to the diagnosis and treatment of polyneuropathy in diabetes (a lecture). *RMZh*. 2016;24(24):1620-1626. (In Russ.).
7. Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol*. 2017;60:1-5. <https://doi.org/10.1159/000459641>
 8. Козыяйкин В.В., Исакова Е.В. Модифицируемые факторы риска у пациентов малого городского поселения. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(3):287-294. [Kozyaikin VV, Isakova EV. Modifiable risk factors of the stroke in patients of a small town. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(3):287-294. (In Russ.).]
 9. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521-534. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70065-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70065-0)
 10. Popescu S, Timar B, Baderca F, Simu M, Diaconu L, Velea I, Timar R. Age as an independent factor for the development of neuropathy in diabetic patients. *Clin Interv Aging*. 2016;11:313-318. <https://doi.org/10.2147/CIA.S97295>
 11. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Белова Ю.А., Волченкова Т.В., Кхирбек М., Сташук Г.А. Диабетическая асимметричная проксимальная нейропатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1):59-62. [Kotov SV, Rudakova IG, Isakova EV, Belova YuA, Volchenkova TV, Kkhirbek M, Stashuk GA. Diabetic asymmetric proximal neuropathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1):59-62. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171159-62>
 12. Исакова Е.В., Котов С.В. Коррекция гиперхолестеринемии, гипергликемии и ожирения — важные составляющие первичной профилактики инсульта. *РМЖ*. 2014;22(10):707-710. [Isakova EV, Kotov SV. Correction of hypercholesterolemia, hyperglycemia and obesity are important components of primary prevention of stroke. *RMZh*. 2014;22(10):707-710. (In Russ.).]
 13. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Диабетическая полиневропатия и синдром диабетической стопы. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;48:32-39. [Kotov AS, Eliseev YuV. Diabetic polyneuropathy and diabetic foot syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;48:32-39. (In Russ.).]
 14. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Современные представления о лечении диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;49:58-61. [Kotov AS, Eliseev YuV. Modern views on the treatment of diabetic polyneuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;49:58-61 (In Russ.).]
 15. Fullerton B, Jettler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009122.pub2>
 16. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:4169. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4169>
 17. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28(2):103-117. [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(95\)01064-k](https://doi.org/10.1016/0168-8227(95)01064-k)
 18. Котов А.С. Диабетическая полиневропатия: обзор литературы. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;50:44-48. [Kotov AS. Diabetic polyneuropathy: a literature review. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;50:44-48 (In Russ.).]
 19. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клиника и лечение. *Неврологический журнал*. 2001;3:35. [Kotov SV, Rudakova IG, Isakova EV. Encephalopathy in patients with diabetes mellitus type II. Clinic and treatment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;3:35. (In Russ.).]
 20. Котов С.В., Исакова Е.В., Белова Ю.А., Змыслинский А.В., Колчу И.Г., Кучерявая М.В., Пустынников Я.А., Сметана Л.В., Сашин В.В., Черных Н.П. Системная тромболитическая терапия ишемического инсульта при сахарном диабете и гипергликемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12-2):36-40. [Kotov SV, Isakova EV, Belova YuA, Zmyslinski AV, Kolchu IG, Kucheryavaya MV, Pustinnikov YaA, Smetana LV, Sashin VV, Chernih NP. Systemic thrombolytic therapy of ischemic stroke in diabetes mellitus type 2 and hyperglycemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(12-2):36-40. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro201611612236-40>
 21. Волченкова Т.В., Колчу И.Г., Исакова Е.В., Котов С.В. Углеводный обмен у больных с церебральным инсультом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010;9(4):35-37. [Volchenkova TV, Kolchu IG, Isakova EV, Kotov SV. Uglvodnyi obmen u bol'nykh s tserebral'nym insul'tom. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2010;9(4):35-37. (In Russ.).]
 22. Khanam PA, Hoque S, Begum T, Habib SH, Latif ZA. Microvascular complications and their associated risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;1871-4021(17)30074-30077. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.04.007>
 23. Bulum T, Blaslov K, Duvnjak L. The use of antropometric measurements of obesity in prediction of microvascular complications in obese type 2 diabetic patients. *Acta Clin Croat*. 2016;55(2):217-223. <https://doi.org/10.20471/acc.2016.55.02.06>
 24. Caram-Salas NL, Reyes-García G, Medina-Santillán R, Granados-Soto V. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone. *Pharmacology*. 2006;77(2):53-62. <https://doi.org/10.1159/000092643>
 25. Журавлева М.В., Ших Е.В., Махова Л.А. Связь анальгетического и нейротропного эффектов на примере мильгаммы. *Терапевтический архив*. 2012;84(12):131-134. [Zhuravleva MV, Shikh EV, Makhova AA. A relationship between analgesic and neurotropic effects by the example of milgamma. *Ter Arkh*. 2012;84(12):131-134].
 26. Alvarado MA, Navarro AS. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B2) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4078695. <https://doi.org/10.1155/2016/4078695>
 27. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med*. 2015;10(1):93-102. <https://doi.org/10.1007/s11739-014-1157-5>
 28. Девликамова Ф.И. Применение препарата кокарнит при лечении пациентов с диабетической полинейропатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116:64-68. [Devlikamova F.I. The use of coacarnate in the treatment of patients with diabetic polyneuropathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(11):64-68 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro20161161164-68>
 29. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD007543. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007543.pub2>
 30. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bergfeld R, Giardino I, Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med*. 2003;9(3):294-299. <https://doi.org/10.1038/nm834>
 31. Zhang Q, Li S, Li L, Li Q, Ren K, Sun X, Li J. Metformin Treatment and Homocysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016;8(12):798. <https://doi.org/10.3390/nu8120798>
 32. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med*. 2015;10(1):93-102. <https://doi.org/10.1007/s11739-014-1157-5>
 33. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(10):600-605. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1065351>
 34. WHO Model List of essential Medicines. 16th edition. World Health Organization; Mar, 2009.
 35. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2016;42(5):316-327. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.03.008>
 36. Várkonyi T, Körei A, Putz Z, Martos T, Keresztes K, Lengyel C, Nyiraty S, Stirban A, Jermendy G, Kempler P. Advances in the management of diabetic neuropathy. *Minerva Med*. 2017;108(5):419-437. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05257-0>
 37. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, Bautista-Velez GG, Villaruz-Sulit MV, Tan JJ, Co HU, Bautista MR, Roxas AA. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD004573. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004573.pub3>