

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «КАРНИЦЕТИН» ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

<sup>1</sup>Густов А.В., <sup>1</sup>Александрова Е.А., <sup>2</sup>Бородачева И.В., <sup>1</sup>Ерохина М.Н., <sup>2</sup>Паршина Е.В.,  
<sup>2</sup>Беляков К.М.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, e-mail: dalex1970@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, e-mail: dalex1970@mail.ru

Цель исследования состояла в изучении эффективности карнитетина при диабетической полиневропатии. Исследованы пациенты с сахарным диабетом 2 типа. У всех больных выявлена симметричная сенсомоторная периферическая полиневропатия, связанная с диабетом. Для подтверждения полиневропатии пациентам проведено электромиографическое исследование, в результате которого выявлен аксонально-демиелинизирующий процесс. Проведена оценка выявленных неврологических нарушений по шкалам TSS (Total Symptom Score) и NIS – LL (Neuropathy Impairment Score of lower limbs). Карнитетин применялся в комплексной терапии полиневропатии у больных с сахарным диабетом 2 типа, в качестве контрольной группы исследовались пациенты, получавшие общепринятую терапию. Карнитетин показал хорошую совместимость со всеми препаратами, применяемыми в лечении больных диабетической полиневропатией. Данные полученные результаты связаны с положительным воздействием L-карнитина в виде препарата «Карнитетин» на патогенетические механизмы диабетической полиневропатии и болевого синдрома. Патогенетическим обоснованием применения карнитетина явилось положительное влияние карнитина на митохондриальную дисфункцию, лежащую в основе патофизиологических механизмов нейропатических заболеваний. L-карнитин положительно повлиял на процесс утилизации глюкозы за счет увеличения гликолитических и гликоэргетических ферментов. Учитывая патофизиологическую обоснованность действия карнитетина, безопасность и широкий спектр показаний, рекомендуем использовать этот препарат в комплексной терапии больных с диабетической полиневропатией.

Ключевые слова: полинейропатия, сахарный диабет, L-карнитин, карнитетин.

## EFFICIENCY OF PREPARATION "KARNITSETIN" WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY

<sup>1</sup>Gustov A.V., <sup>1</sup>Alexandrova E.A., <sup>2</sup>Borodacheva I.V., <sup>1</sup>Erohina M.N., <sup>2</sup>Parshina E.V.,  
<sup>2</sup>Belyakov K.M.

<sup>1</sup> Nizhniy Novgorod State Medical Academy of the Russian Federation Ministry of Health, Nizhniy Novgorod, e-mail: dalex1970@mail.ru;

<sup>2</sup> Nizhniy Novgorod regional clinical hospital named after N.A. Semashko, Nizhniy Novgorod, e-mail: dalex1970@mail.ru

The purpose of the study was to examine the effectiveness of karnitsetina in diabetic polyneuropathy. Studied patients with type 2 diabetes. All patients revealed symmetrical sensorimotor peripheral neuropathy associated with diabetes. To confirm polyneuropathy patients underwent electromyographic study, as a result of which revealed axonal-demyelinating process. The evaluation identified neurological disorders on the scale of TSS (Total Symptom Score) and NIS - LL (Neuropathy Impairment Score of lower limbs). Karnitsetin used in the treatment of neuropathy in patients with type 2 diabetes, as a control group studied patients who received conventional therapy. Karnitsetin showed good compatibility with all drugs used in the treatment of patients with diabetic polyneuropathy. These results are related to the positive impact of L-carnitine in the form karnitsetin drug on pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy and pain. Pathogenetic substantiation of application karnitsetina was the positive effect of carnitine on mitochondrial dysfunction underlying pathophysiological mechanisms of neuropathic disorders. L-carnitine is a positive impact on the process of glucose utilization by increasing the glycolytic enzymes and glikoneoergeticheskikh. Considering the pathophysiological relevance karnitsetina action, safety and a wide range of indications recommend the use of this drug in the treatment of patients with diabetic polyneuropathy.

Keywords: neuropathy, diabetes, L-carnitine, kartitsetin.

Количество лиц, страдающих сахарным диабетом (СД), с каждым годом стремительно увеличивается (в среднем на 6-10% случаев ежегодно) и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 году достигнет 350 млн человек [1; 5]. Среди неврологических проявлений СД наиболее часто отмечаются поражения периферической нервной системы [4; 7; 8]. Они носят гетерогенный характер как по патофизиологическим механизмам развития отдельных вариантов поражения и факторам риска, так и по симптоматике и паттерну поражения периферической нервной системы.

По современным представлениям, механизмы гибели нейронов связывают с оксидантным стрессом, патологической ролью нейротрансмиттеров, прежде всего глутамата, с нарушением целостности мембран, что приводит к отеку, набуханию нейрона, активации внутриклеточных протеаз [5]. В центре этих патологических каскадов лежит энергетический дефицит, развивающийся в результате снижения активности митохондриальных ферментов окислительного фосфорилирования.

Таким образом, основным условием лечения и профилактики осложнений сахарного диабета является стойкая компенсация углеводного обмена, что приводит к замедлению прогрессирующего поражения нервных волокон. Однако достижение нормогликемии не является единственным условием устранения клинических проявлений диабетической полиневропатии (ДПН). Для профилактики развития тяжелых форм невропатии в дополнение к оптимизации сахароснижающей терапии целесообразно подключать и специфическую, патогенетическую терапию [2; 3; 6].

На сегодняшний день существует большой арсенал лекарственных средств, улучшающих биоэнергетические процессы в нервной системе. Когда речь идет о сахарном диабете, для избежания полипрагмазии целесообразно выбирать препараты, сочетающие эффекты активации метаболизма, улучшения гемодинамики и нормализации углеводного обмена.

В течение последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое метаболическое направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ роли обменных процессов различных уровней в развитии и поддержании многих болезней.

Огромное количество болезней включает в себя нарушения клеточного энергообмена, а именно вторичные митохондриальные дисфункции в качестве важных звеньев патогенеза. Среди них - недостаточность мозгового кровообращения, эпилепсия, нейродегенеративные расстройства, синдром хронической усталости, мигрень, фибромиалгия, кардиомиопатии, алкогольные энцефалопатии, сенильная деменция, нейроинфекции, кардиомиопатии, гликогенозы, болезни соединительной ткани, диабет, рахит, тубулопатии, панцитопения, гипопаратиреоз, печеночная недостаточность и многие другие. Особое значение имеет

изучение указанных нарушений для практической медицины в связи с наличием достаточно эффективных возможностей терапевтической коррекции. Однако при этом следует принять во внимание, что спектр патологических нарушений клеточного энергообмена чрезвычайно велик (повреждения различных звеньев цикла Кребса, дыхательной цепи, бета-окисления и др.).

Учитывая вышеизложенное, проблема терапии неврологической патологии с учетом митохондриальной дисфункции в настоящее время стоит весьма остро, а применяемые схемы лечения не всегда могут радикально повлиять на это звено патогенеза. В связи с этим большой интерес представляют лекарственные препараты, действующие на разные звенья митохондриальной дисфункции. Одним из таких препаратов является карнитин, разработанный отечественной компанией «Пик-фарма», г. Москва, основным действующим веществом которого является ацетил-левокарнитин (АЛК).

АЛК - природное биологически активное вещество, в физиологических условиях присутствующее в различных органах и тканях организма, в том числе центральной нервной системе, принимающее участие в метаболизме жирных кислот и углеводов.

Фармакологическое и биологическое действие АЛК во многом обусловлено метаболическими эффектами L-карнитина и ацетильной группы, входящих в его состав, благодаря чему карнитин обладает следующими действиями:

- защищает ткани мозга от ишемии за счет полноценного энергетического обеспечения организма при меньшем потреблении тканями кислорода, обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием;
- оказывает нейропротекторное действие, особенно по отношению к нейронам и их органеллам (митохондриям), нейротрофическое действие за счет модулирования активности фактора роста нервов (ФРН), а также холиномиметическое действие благодаря структурному сходству ацетилкарнитина и ацетилхолина;
- улучшает процессы регенерации за счет стимулирования синтеза белков и фосфолипидов для построения мембран, в том числе регенерацию нервных клеток при травматических и эндокринных поражениях периферических нервов;
- заметный эффект АЛК оказывает на замедление процессов старения организма, в том числе мозга, за счет усиления транспорта жирных кислот в митохондрии и поддержания их работы на уровне организма. АЛК усиливает эффекты серотонина, а также защищает клетки мозга от нейротоксических эффектов аммиака и глутамата.

АЛК синтезируется в мозговой ткани, печени и почках из L-карнитина при участии фермента карнитинацетилтрансферазы. За счет полноценного энергетического обеспечения организма при меньшем потреблении кислорода тканями АЛК защищает ткани мозга от

ишемии.

Согласно инструкции к препарату, основными показаниями к применению являются:

- начальная деменция альцгеймеровского типа (болезнь Альцгеймера) и церебрально-сосудистая деменция;
- периферическая невропатия различной этиологии;
- первичные и вторичные инволюционные синдромы на фоне сосудистых энцефалопатий;
- снижение умственной работоспособности, для улучшения концентрации внимания и памяти.

### **Цель исследования**

Изучение эффективности карнитетина при диабетической полиневропатии.

### **Материалы и методы исследования**

Исследовалась динамика неврологических нарушений у 32 больных сахарным диабетом 2 типа. В исследование были включены 18 женщин и 14 мужчин в возрасте от 48 до 59 лет, средний возраст  $54,3 \pm 6,6$  года. Продолжительность диабета составила от 4 до 12 лет, средняя продолжительность диабета  $7,8 \pm 4,1$  года. У всех больных выявлялась симметричная сенсомоторная периферическая полиневропатия, стадии 2а – у 22 пациентов, 2б – у 10 пациентов, связанная с диабетом (после тщательной оценки других причин невропатии). Карнитетин применялся в комплексной терапии полиневропатии у 16 больных сахарным диабетом 2 типа в течение 14 дней в дозировке 250 мг (1 капс.) 4 раза в день перорально во время еды. В качестве контрольной группы исследовались 16 пациентов, получавших общепринятую терапию, сопоставимых по возрасту, полу, стажу заболевания, тяжести полиневропатии и выраженности болевого синдрома.

Электромиографическое исследование проводилось для подтверждения наличия полиневропатии до начала исследования у всех больных. Выявлялось диффузное снижение скорости проведения в исследуемых нервах в сочетании с менее выраженным снижением М-ответов, что отражало наличие у больных аксонально-демиелинизирующего процесса. Наличие очаговой демиелинизации при диабетической полиневропатии способствует появлению зон гипервозбудимости, что объясняет возникновение у больных парестезий и крампи.

Каждые 7 дней проводилась оценка выявленных неврологических нарушений по шкалам TSS (Total Symptom Score) и NIS – LL (Neuropathy Impairment Score of lower limbs).

При проведении обычного неврологического обследования отдельно оценивались следующие субъективные симптомы: «стреляющие» боли, жжение, парестезии, онемение. Их количественный анализ жалоб осуществлялся по шкале TSS. В динамике оценивались

все составляющие TSS. Первым оцениваемым симптомом была боль в стопах с учетом частоты возникновения и интенсивности за последние 24 часа. Следующим оцениваемым симптомом явилось жжение. Третьим оцениваемым симптомом шкалы TSS являлись парестезии. Последним оцениваемым симптомом было онемение.

Также производилась количественная оценка выявленных неврологических нарушений по шкале NIS-LL (объективный невропатический счет для нижних конечностей), так как у абсолютного большинства пациентов наиболее рано симптомы появляются в нижних конечностях. По шкале NIS-LL мышечную силу оценивали по следующим показателям: сгибание бедра, разгибание бедра, сгибание в коленном суставе, разгибание в коленном суставе, сгибание в голеностопном суставе, разгибание в голеностопном суставе, сгибание пальцев стопы, разгибание пальцев стопы. Оценивали коленный и ахиллов рефлексы. Тестирование порога болевой, тактильной и вибрационной чувствительности осуществляли в области дорсальной поверхности у основания ногтевого ложа концевой фаланги большого пальца стопы.

Исследование носило характер открытого, проспективного, наблюдательного.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

До начала терапии типичными жалобами больных были: онемение, ощущение жжения, парестезии (мурашки, покалывание иголочками), стреляющие боли. В качестве дополнительных сенсорных нарушений у пациентов наблюдались ноющие и стягивающие боли в ногах, также зябкость и зуд. Больные предъявляли жалобы на мышечные боли, судороги (крампи), преимущественно в ночное время. До начала лечения у всех пациентов при объективном исследовании обнаруживался неврологический дефицит, нарушения чувствительности всех модальностей, снижение рефлексов. Определялись аллодиния, гиперпатия. Гиперпатия и гипералгезия проявлялись не только при неврологическом обследовании, но и в быту. Это выражалось появлением неприятных ощущений при касании ног одеждой, при контакте с постельным бельем. У 28 больных из 32 наблюдался синдром «беспокойных ног».

Общая оценка выраженности полиневропатии у пациентов основной группы по шкале TSS до начала лечения составляла  $10,28 \pm 2,93$ , в контрольной группе счет баллов по шкале TSS составил  $10,26 \pm 2,55$ .

После окончания первой недели лечения было выявлено снижение общего счета TSS в обеих группах, однако в группе больных, получавших карнитин, снижение было более значительным: с  $10,28 \pm 2,93$  баллов до  $9,18 \pm 2,83$  (-1,1) vs  $10,26 \pm 2,55$  -  $9,45 \pm 2,88$  (-0,81). На второй неделе лечения (день 7 – день 14) происходило еще более значительное снижение общего счета TSS в каждой группе. В группе больных, получавших карнитин, общий счет

по TSS на 14-й день составил  $8,19 \pm 2,93$  балла (-2,09) ( $p=0,039$ ), в контрольной группе снижение было менее значительным -  $8,69 \pm 2,85$  балла (-1,59) ( $p=0,11$ ). Кроме исследования динамики TSS, также изучалось изменение симптоматики по шкале NIS-LL, включавшей определение мышечной силы, коленного и ахиллова рефлексов, тактильной, болевой, вибрационной чувствительности и мышечно-суставного чувства на фоне применения карнитетина в сравнении с группой, получавшей общепринятое лечение.

Суммарный счет NIS-LL в группе, получавшей карнитетин, составил  $11,09 \pm 3,84$  балла до лечения и  $8,89 \pm 3,15$  балла после лечения (-2,14) ( $p=0,042$ ), в группе пациентов, получающих обычное лечение, суммарный счет по NIS-LL до лечения составлял  $10,98 \pm 3,72$  балла, после лечения  $9,27 \pm 3,55$  балла (-1,71) ( $p=0,13$ ).

Полученные нами результаты связаны с положительным воздействием L-карнитина в виде препарата «Карнитетин» на патогенетические механизмы диабетической полиневропатии и болевого синдрома.

У пациентов с осложнениями сахарного диабета уровень L-карнитина снижен [12]. Положительный эффект карнитетина связан с восстановлением нервных волокон [11]. Патогенетическим обоснованием применения карнитетина является положительное влияние карнитина на митохондриальную дисфункцию, лежащую в основе патофизиологических механизмов невропатических заболеваний [14]. L-карнитин оказывает положительное влияние на процесс утилизации глюкозы за счет увеличения гликолитических и гликоэозергетических ферментов [13]. В экспериментальном исследовании модели невропатической боли доказано уменьшение гиперчувствительности к боли в результате двухнедельного применения L-карнитина, что связывалось с модуляцией активности никотинового рецептора [9; 10].

### **Выводы**

Карнитетин показал хорошую совместимость со всеми препаратами, применяемыми в лечении больных диабетической полиневропатией. Пациенты отзывались о хорошей переносимости препарата.

Во время применения карнитетина у пациентов побочных явлений, аллергических реакций отмечено не было.

Учитывая патофизиологическую обоснованность действия карнитетина, безопасность и широкий спектр показаний рекомендуем также использовать этот препарат в комплексной терапии больных с диабетической полиневропатией.

### **Список литературы**

1. Аметов А.С. Невропатия и предиабет: эти часы начинают тикать рано / А.С. Аметов, М.А. Лысенко // Фарматека. – 2012. – № 16. – С. 5-11.
2. Бадалян О.Л. Патогенетические подходы к терапии диабетической полиневропатии / О.Л. Бадалян, А.А. Савенков // Фарматека. – 2014. – № 5. – С. 61-65.
3. Диабетическая нейропатия / С.В. Котов, А.П. Калинин, И.Г. Рудакова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 440 с.
4. Левин О.С. Принципы диагностики и лечения диабетической полиневропатии // Неврология и психиатрия. – 2011. – № 2. – С. 52-60.
5. Неврология диабета: руководство для врачей / Р.Г. Есин, Ю.Н. Исаева, И.Х. Хайруллин, А.О. Поздняк, А.Р. Абашев, О.Р. Есин. – Казань, 2012. – 94 с.
6. Поздние осложнения сахарного диабета, диагностика и лечение : учебно-методическое пособие // А.Ф. Вербовой, Е.С. Скудаева, Л.А. Шаронова, О.Л. Никитин. – Самара, 2012. – 60 с.
7. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М., 2011. - 480 с.
8. Строков И.А. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа / И.А. Строков, Г.А. Мельниченко, Ж.С. Альбекова // Нервно-мышечные болезни. – 2012. – № 1. – С. 25-31.
9. Di Cesare Mannelli L., Ghelardini C., Calvani M. et al. Protective effect of acetyl-L-carnitine on the apoptotic pathway of peripheral neuropathy // Eur J Neurosci. – 2007. - Aug; 26(4):820-7.
10. Di Cesare Mannelli L., Ghelardini C., Calvani M. et al. Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine on neuropathic pain and apoptosis: A role for the nicotinic receptor // J Neurosci Res. – 2008. - Aug 15.
11. De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study // Drugs R & D. – 2002. - 3:223-31.
12. Sima AA. Acetyl-L-carnitine in diabetic polyneuropathy: experimental and clinical data // CNS Drugs. – 2007. - 21 Suppl 1:13-23.
13. Sima A.A., Calvari M., Mehra M., Amato A. Acetyl-L-Carnitine Study Group. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebocontrolled trials // Diabetes Care. – 2005. - 28:89-94.
14. Sheetz M.J., King G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications // JAMA. - 2002. - 288:2579-88.