

Открытое наблюдательное исследование эффективности и переносимости ипидакрина в лечение пациентов с диабетической полиневропатией (исследование ДИАМАНТ)

И. Н. Самарцев¹, С. А. Живолупов¹, М. В. Маркова¹, С. С. Чернокнижная²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Диабетическая полиневропатия (ДПН) является одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета, ведущих к развитию вялых парезов, невропатического болевого синдрома, сенситивной атаксии, а также трофических нарушений в дистальных участках нижних конечностей.

Целью рандомизированного открытого сравнительного проспективного исследования была оценка эффективности и переносимости ипидакрина в комплексном лечении пациентов с ДПН.

Материалы и методы. Пациенты с ДПН ($n = 60$) были рандомизированы на две группы. Обе получали базовую терапию (альфа-липоевая кислота, витамины группы В, габапентин); в лечении пациентов основной группы ($n = 30$), кроме того, применяли ипидакрин (Ипидакрин-СЗ, НАО «Северная Звезда», Россия). Оценивали интенсивность болевого синдрома (ВАШ-Б), среднесуточную дозировку габапентина, анализировали результаты невропатической дисфункциональной шкалы (модифицированный вариант, NDSm), Питтсбургского опросника на определение индекса качества сна (PSQI), шкалы общего впечатления от лечения (Global Rating of Change Scale, GROC), результаты электромиографии (ЭНМГ). Общая длительность периода наблюдения и лечения составила 2 месяца.

Результаты. Через 2 месяца терапии в основной группе пациентов, по сравнению с контрольной, отмечался значимо более полный контроль боли (ВАШ-Б: $3,0 \pm 0,9$ vs $3,6 \pm 0,8$; $p < 0,05$), уменьшение среднесуточной дозировки габапентина (390 vs 500 мг/сут; $p < 0,05$), снижение выраженности клинических проявлений полиневропатического синдрома (NDSm: $4,4 \pm 1,0$ vs $4,9 \pm 1,0$ балла; $p < 0,05$) и улучшение качества сна (PSQI: $6,8 \pm 1,3$ vs $7,9 \pm 1,7$). По данным ЭНМГ, у пациентов основной группы наблюдалось значимое улучшение нейрофизиологических параметров как моторных, так и сенсорных волокон, достоверно более выраженное по сравнению с контролем. Также значимо большая часть пациентов основной группы расценила улучшение от проведенной терапии как «выраженное» (GROC: $10 / 33,3\%$ vs $6 / 20,0\%$; $p < 0,05$).

Выводы. Применение ипидакрина в комплексной терапии больных данного профиля позволяет значительно уменьшить клинические проявления ДПН и улучшить нейрофизиологические параметры периферических нервов нижних конечностей. Препарат может быть рассмотрен как базовый для лечения пациентов с неврологическими осложнениями сахарного диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая полиневропатия, терапия, ипидакрин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Open-label observational study of effectiveness and tolerability of ipidacrine in treatment of patients with diabetic polyneuropathy (DIAMANT study)

I. N. Samaritsev¹, S. A. Zhivolupov¹, M. N. Markova¹, S. S. Chernoknizhnaya²

¹Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

²The Saint Luka State Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most common complications of diabetes mellitus, leading to the development of flaccid paresis, neuropathic pain syndrome, sensitive ataxia, as well as trophic disorders in the distal parts of the lower extremities.

The purpose of the randomized, open-label, comparative, prospective study was to evaluate the effectiveness and tolerability of ipidacrine in the complex treatment of patients with DPN.

Materials and methods. Patients with DPN ($n = 60$) were randomized into 2 groups. Both groups received basic therapy (alpha-lipoic acid, B vitamins, gabapentin); in the treatment of patients of the main group ($n = 30$), in addition, ipidacrine was used (Ipidacrine-SZ, North Star Co., Russia). We have analyzed the intensity of pain syndrome (VAS-P), the average daily dosage of gabapentin, and the results of the neuropathic dysfunction scale (modified version, NDSm), Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), Global Rating of Change Scale (GROC), the results of electroneuromyography (ENMG). The total duration of the observation and treatment period was 2 months.

Results. After 2 months of therapy in the main group of patients, compared with the control group, there was significantly more complete pain control (VAS-P: $3,0 \pm 0,9$ vs $3,6 \pm 0,8$), a decrease in the average daily dosage of gabapentin (390 vs 500 mg/day), reduction in the severity of clinical manifestations of polyneuropathic syndrome (NDSm: $4,4 \pm 1,0$ vs $4,9 \pm 1,0$ points) and improvement in sleep quality (PSQI: $6,8 \pm 1,3$ vs $7,9 \pm 1,7$). According to ENMG data, patients in the main group showed a significant improvement in the neurophysiological parameters of both motor and sensory fibers, which was significantly more pronounced compared to the control group. A significantly larger proportion of patients in the main group assessed the improvement from the therapy as 'pronounced' (GROC: $10/33,3\%$ vs $6/20,0\%$).

Conclusions. The use of ipidacrine in complex therapy of patients with DPN can significantly reduce the clinical manifestations of disease and improve the neurophysiological parameters of the peripheral nerves of the lower extremities. Ipidacrine can be considered as a basic drug for the treatment of patients with neurological complications of diabetes mellitus.

KEYWORDS: diabetic polyneuropathy, therapy, ipidacrine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

По оценкам Международной диабетической федерации, более 425 миллионов человек во всем мире страдают сахарным диабетом (СД) [1], что позволяет расценить масштаб распространения данной патологии как крупнейшую глобальную эпидемию XXI века [2].

Среди множества осложнений СД выделяют группу клинических синдромов, обусловленных поражением периферической и вегетативной нервной системы, которые являются наиболее распространенными у пациентов с СД [3]. Самой часто диагностируемой формой поражения периферических нервов при СД является диабетическая полиневропатия (ДПН). Согласно результатам исследования, проведенного в Италии [4], распространенность ДПН у пациентов с СД составляет 40–55%. При этом наиболее значимыми факторами развития данного осложнения являются длительность течения СД и высокий уровень гликированного гемоглобина [5]. К другим важным факторам развития ДПН относят дислипидемию и артериальную гипертензию. Так, по результатам анализа 13-летнего наблюдательного исследования ADDITION-Denmark было продемонстрировано, что низкий уровень липопротеидов высокой плотности и повышение липопротеидов низкой плотности в крови у пациентов с СД были ассоциированы с повышенным риском развития ДПН [6]. В другой работе метаанализ данных, полученных из 14 стран в рамках Международного исследования по распространенности и лечению диабета и депрессии (INTERPRET-DD), показал, что наличие артериальной гипертензии является важным предиктором развития ДПН (ОШ = 1,58) [7]. Другими независимыми факторами риска возникновения ДПН являются курение, злоупотребление алкоголем, высокий рост и пожилой возраст [3].

Диабетическая полиневропатия – уникальное по сложности своего патогенеза заболевание периферической нервной системы, при котором преимущественно страдают аксоны чувствительных и вегетативных нейронов, а на более поздних стадиях и в меньшей степени – двигательные волокна. Каким образом при СД инициируется

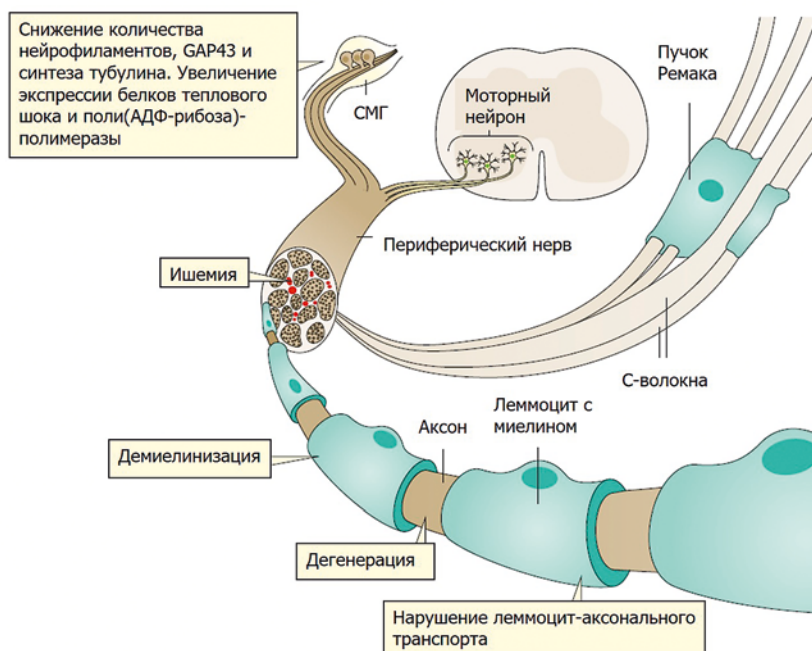


Рисунок 1. Основные мишени поражения при диабетической полиневропатии.

При ДПН наблюдается поражение как перикариона сенсорных нейронов, расположенных в спинномозговых ганглиях (СМГ), так и сомы мотонейронов в передних рогах спинного мозга. Кроме того, в патологический процесс вовлекаются различные типы нервных волокон: тонкие немиелинизированные сенсорные аксоны (тип С), которые зачастую бывают сгруппированы вместе с тонкими (тип Аδ) и толстыми (тип Аβ) миелинизированными волокнами. Точная последовательность поражения клеточных мишеней до настоящего момента неизвестна. Тем не менее по мере прогрессирования заболевания возникает стойкое нарушение леммоцит-аксонального транспорта, а также значительное изменение экспрессии ряда белков в сенсорных нейронах.

Примечание: GAP43 – связанный с ростом белок 43 (growth associated protein 43), HSP – белки теплового шока (heat shock proteins), PARP – поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (poly(ADP-ribose) polymerase). Адаптировано из E. Feldman [28].

поражение сенсорных нейронов, остается дискуссионным вопросом. Однако очевидно, что по мере прогрессирования заболевания возникает ретракция и «отмирание» афферентных нервных окончаний в направлении от периферии к центру без значимого вовлечения перикариона чувствительных нейронов [8]. Возникающий при этом процесс характерный полиневропатический синдром с нарушением чувствительности по типу «перчаток и гольф» отражает изначальное повреждение самых длинных сенсорных аксонов с последующим переходом патологического процесса на более проксимальные участки конечностей. Существующие экспериментальные данные свидетельствуют о том, что весь сенсорный нейрон, от перикариона до терминалей аксонов, является, по сути, мишенью СД. Тем не менее до настоящего момента остается неясным, что же поражается в первую очередь – дистальные участки аксонов афферентных нервных проводников (например, леммоциты в этой зоне) или же собственно перикарион нейронов, расположенных в спинномозговых ганглиях (рис. 1).

Диагностика ДПН основывается в первую очередь на тщательном сборе анамнеза и оценке результатов клинических тестов. Согласно существующим клиническим рекомендациям, все лица с СД 1-го типа и продолжительностью заболевания более 5 лет, а также все люди с СД 2-го типа должны ежегодно проходить обследование на наличие ДПН [9]. Следует отметить, что жалобы и симптомы заболевания варьируют в зависимости от типа пораженных сенсорных волокон. Наиболее распространенные ранние симптомы ДПН индуцируются поражением тонких миелинизированных (тип Аδ) и немиелинизированных (С) волокон и включают боль и дизестезию (неприятные ощущения жжения и покалывания). Вовлечение в патологический процесс крупных толстых волокон (А) может вызвать стойкое онемение в нижних конечностях и потерю т.н. защитной чувствительности, что указывает на наличие

дистальной сенсомоторной полиневропатии и является фактором риска развития диабетических язв на стопах. Для клинической оценки функции тонких и толстых нервных волокон могут использоваться следующие тесты.

1. Исследование функции тонких нервных волокон: укол неврологический иглой и анализ температурной чувствительности.
2. Исследование функции толстых нервных волокон: оценка рефлексов с нижних конечностей, а также анализ вибрационной чувствительности и восприятия 10-граммового монофиламента.
3. Исследование «защитной чувствительности»: анализ восприятия 10-граммового монофиламента.

Эти тесты позволяют не только выявить наличие дисфункции, но и спрогнозировать будущий риск осложнений. Что касается электрофизиологического тестирования, то оно требуется лишь в отдельных сложных случаях для исключения некоторых сопутствующих состояний (туннельные невропатии, аутоиммунное поражение периферических нервных волокон и пр.) [10].

Современный подход к лечению ДПН включает использование комплекса мероприятий, направленного на улучшение гликемического контроля (в основном это касается пациентов с СД 1-го типа), модификацию образа жизни (преимущественно у больных с СД 2-го типа) и лечение невропатического болевого синдрома. Следует отметить, что гликемический контроль с достижением уровня гликированного гемоглобина менее 6% увеличивает смертность у пациентов с СД 2-го типа и практически не оказывает влияние на течение ДПН, поэтому не рекомендуется в качестве стандарта лечения [10]. Фармакологическое лечение пациентов с СД обычно включает на практике применение витаминов группы В, препаратов альфа-липоевой кислоты, а также специфических средств для терапии невропатического болевого синдрома (антиконвульсанты, антидепрессанты) [12, 13]. В то же самое время, за последние годы накопились данные, полученные в ходе клинических исследований, позволяющие обосновать применение антихолинэстеразных препаратов, например, ипидакрина, в комплексной терапии пациентов с ДПН [14, 15]. В основе механизма действия ипидакрина лежит стимуляция проведения импульса по нервному волокну и активизация леммоцитов, обеспечивающих трофическую поддержку нервных волокон, за счет наличия в их структуре ацетилхолиновых рецепторов. По данным анализа ряда исследований, было показано, что избирательная блокада калиевых каналов, а также активности ацетилхолинэстеразы, возникающей при использовании ипидакрина, способствует увеличению вхождения ионов кальция в пресинаптическую терминаль аксона, что обеспечивает выход большего количества ацетилхолина в синаптическую щель и облегчение передачи возбуждения в синапсе. Следует также отметить, что за счет удлинения периода реполяризации пресинаптической мембраны ипидакрин способен блокировать эктопические очаги и эфепическую передачу возбуждения, являющиеся причиной развития парестезий, крампи и других компонентов невропатического синдрома, в т.ч. при ДПН. Кроме того, ипидакрин приводит к умеренной блокаде натриевых каналов, что способствует мягкому анальгетическому эффекту [16].

Целью настоящего рандомизированного открытого сравнительного проспективного исследования была оценка эффективности и переносимости ипидакрина в комплексном лечении пациентов с ДПН.

Критерии включения пациентов в исследование

1. Возраст от 18 до 70 лет.
2. СД 2-го типа с давностью установления диагноза ≥ 12 мес.
3. ДПН (G63.2).

Критерии не включения в исследование

1. Наличие противопоказаний к приему ипидакрина (изложены в инструкции).
2. Невозможность вербального контакта с пациентом, проведения балльной оценки эффективности лечения (вследствие деменции, психических заболеваний и пр.).
3. Тяжелые осложнения СД (трофические язвы нижних конечностей, нефропатия, ретинопатия и пр.).
4. Полиневропатический синдром иной этиологии (токсический, наследственные заболевания и пр.), по мнению врача-исследователя.
5. Тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические и неврологические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным проведение клинического исследования).

Пациенты и методы

В исследовании приняли участие 60 пациентов с ДПН: соотношение мужчин и женщин – 1:1,4, средний возраст – 56,6 [51,9; 62,3] года. Всем больным на этапе скрининга проводилась электронейромиография нервов нижних конечностей на аппарате «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», Россия) с усилителями и стимуляторами экспертного класса для уточнения диагноза. В дальнейшем пациентов рандомизировали случайным образом (с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в Statistica 7.0 (StatSoft, США) на две группы по 30 человек в каждой. Терапия пациентов основной группы включала базовое медикаментозное лечение: витамины группы В (парентерально по 2 мл внутримышечно 10 дней, далее по 1 таблетке 3 раза в день), альфа-липоевая кислота (600 мг/сут), антиконвульсант для купирования невропатического болевого синдрома (при его наличии габапентин в индивидуальной дозировке), а также ипидакрин (Ипидакрин-СЗ, НАО «Северная Звезда», Россия) перорально по 20 мг 3 раза в день. В лечении пациентов контрольной группы использовалась исключительно базовая схема терапии. Длительность периода наблюдения и лечения составила 60 суток и включала три визита: визит 1 – скрининг (до начала лечения), визит 2–30-е сутки терапии и визит 3–60-е сутки (завершение терапии).

Анализировали эффективность проводимого лечения по следующим критериям.

1. Общая характеристика жалоб.
2. Интенсивность невропатического болевого синдрома, по мнению пациента, ВАШ-Б, 0–100 мм [17]. Кроме того, оценивали среднесуточную дозировку габапентина в течение 2 месяцев лечения.
3. Невропатическая дисфункциональная шкала (модифицированный вариант) (Neuropathy Disability Score

modified, NDSm). Опросник включает оценку разных видов чувствительности и позволяет оценить функцию тонких и толстых нервных волокон. Интерпретация результатов следующая: сумма 3–5 баллов соответствует легкой полиневропатии; 6–8 баллов – умеренной полиневропатии; 9–10 баллов – выраженной полиневропатии [18]. При оценке тактильной чувствительности использовали 10-граммовый монофиламент, температурной – инструмент Thip-term, вибрационной – градуированный камертон Riedel-Seiffer (128 Гц), болевой – неврологическую иглу (инструмент Neuropen), исследование коленных и ахилловых рефлексов – неврологический молоточек.

4. Выраженность нарушения сна – Питтсбургский индекс оценки качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [19].
5. Электронейромиография. На визите 1 и 3 исследовали малоберцовые, большеберцовые, икроножные нервы поочередно с правой и левой стороны по стандартной методике. Определяли амплитуды моторных (М) и сенсорных (S) ответов нервов, показатели резидуальной латентности (РЛ), скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным и чувствительным волокнам в дистальных и проксимальных отделах (по F-волне). Патологическими изменениями ЭНМГ-параметров считали уменьшение СРВ по двигательным волокнам малоберцового и большеберцового нервов ниже 40 м/с, по чувствительным волокнам икроножного нерва – ниже 40 м/с, снижение амплитуды М-ответа малоберцового и большеберцового нервов менее 3,5 мВ, снижение амплитуды S-ответа икроножного нерва менее 5 мкВ, удлинение РЛ малоберцового и большеберцового нервов более 3 м/с [20].
6. Шкала впечатления от лечения Global Rating of Change Scale (GROC), баллы. Оценка производилась в соответствии с методикой, описанной R. Jaeschke и соавт. [21]
7. Наличие побочных эффектов (частота и характеристика побочных эффектов, отказ от применения препарата в дальнейшем).

Таблица 1
Общая характеристика пациентов, n = 60

Параметры	Основная группа, n = 30	Контрольная группа, n = 30
Средний возраст, лет	57,8 [52,5; 63,1]	55,3 [50,1; 60,4]
Пол, n/%		
– мужской	13/43,3	12/40,0
– женский	17/56,7	18/60,0
Факторы риска развития ДПН		
– стаж СД, лет	7,4 ± 1,2	7,9 ± 1,5
– артериальная гипертензия, n/%	20/66,7	18/60
– ИМТ, кг/м ²	28,3 [26,5; 30,9]	28,7 [26,9; 31,8]
– HbA1c, %	8,33 ± 1,55	8,41 ± 1,59
– дислипидемия, n/%	19/63,3	20/66,7
– курение, n/%	7/23,3	9/30,0
Основные жалобы, n/%		
– онемение стоп	14/46,7	13/43,3
– жжение в стопах	19/63,3	20/66,7
– покалывание в стопах	16/53,3	14/46,7
– ощущение холодных ног	15/50,0	17/56,7
– нарушение сна	19/63,3	21/70,0
– неустойчивость	17/56,7	18/60,0
Особенности неврологического статуса		
– болевая гипестезия	14/46,7	15/46,7
– болевая гиперестезия	19/63,3	17/56,7
– тактильная аллодиния	5/16,7	6/20,0
– температурная гипестезия	15/50,0	12/40,0
– ослабление сухожильных рефлексов	30/100,0	30/100,0
– снижение вибрационной чувствительности	26/86,7	24/80
– снижение восприятия 10-граммового монофиламента	11/36,7	13/43,3

Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносились в базу, сформированную на основе программного обеспечения MS Excel, которые в последующем обрабатывались с использованием пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, США). Значимость различий между количественными величинами оценивали по критериям *t* Стьюдента (для нормально распределенных величин) или Манна – Уитни (в случае непараметрических данных). Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05 [22].

Результаты

Общая характеристика больных на момент визита 1 представлена в таблице 1. Как следует из анализа данных, среди пациентов с ДПН преобладали женщины среднего возраста со стажем СД около 8 лет, страдающие артериальной гипертензией, дислипидемией, имеющие избыточную массу тела. Среди жалоб пациентов доминировали различные болевые феномены: ощущение жжения и покалывания в стопах, при этом в неврологическом статусе чаще всего выявлялось ослабление сухожильных рефлексов и снижение вибрационной чувствительности в нижних конечностях. Анализ результатов опросников, применявшихся в ходе исследования, позволил установить, что на момент начала терапии интенсивность болевого синдрома пациентов с ДПН расценивалась как умеренная (ВАШ-Б: 4,4 ± 0,8 балла в основной и 4,5 ± 0,8 балла в контрольной группе), при этом сам полиневропатический синдром, согласно полученному значению по шкале NDSm, можно было классифицировать как легкий (NDSm: 5,9 ± 1,1 балла в основной и 5,8 ± 0,9 балла в контрольной группе; табл. 2). В то же самое время ряд симптомов заболевания, беспокоящих пациентов, оказывал значимое влияние на качество их сна (PSQI: 10,2 ± 1,1 балла в основной и 10,1 ± 1,1 балла в контрольной группе).

Полученные при нейрофизиологическом обследовании данные свидетельствовали главным образом о демиелинизирующем типе поражения периферических нервов, что проявлялось снижением СРВ как по чувствительным, так и двигательным волокнам. В то же самое время у ряда пациентов наблюдалась аксонально-демиелинизирующая полиневропатия с выраженным снижением потенциала действия моторных волокон (М-ответ), преимущественно малоберцового нерва (табл. 3).

По прошествии 30 дней наблюдения и лечения в обеих группах больных была отмечена положительная динамика по всем исследуемым шкалам и опросникам,

Таблица 2
Результаты лечения пациентов с ДПН, n = 60

Параметры		Визит 1		Визит 2 (30 суток)		Визит 3 (60 суток)	
		Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Болевой паттерн	ВАШ, баллы	4,4 ± 0,8	4,5 ± 0,8	3,7 ± 0,7* ^Δ	4,1 ± 0,7 ^Δ	3,0 ± 0,9* ^Δ	3,6 ± 0,8 ^Δ
	Среднесуточная дозировка габапентина, мг/сут	630,0 ± 308,7	660,0 ± 288,4	490,0 ± 215,5* ^Δ	580,0 ± 191,9 ^Δ	390,0 ± 139,8* ^Δ	500,0 ± 164,0 ^Δ
	NDSm, баллы	5,9 ± 1,1	5,8 ± 0,9	4,9 ± 0,9* ^Δ	5,4 ± 0,9 ^Δ	4,4 ± 1,0* ^Δ	4,9 ± 1,0 ^Δ
	PSQI, баллы	10,2 ± 1,1	10,1 ± 1,1	8,5 ± 1,5* ^Δ	9,2 ± 1,2 ^Δ	6,8 ± 1,3* ^Δ	7,9 ± 1,7 ^Δ

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, Δ – $p < 0,05$ по сравнению с начальными параметрами.

Таблица 3
Результаты электронейромиографического исследования пациентов с ДПН, n = 60

Нерв	Параметры	Основная группа		Контрольная группа	
		Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3
N. tibialis	СМАР, мВ	6,0 ± 2,2	9,0 ± 3,8* ^Δ	6,5 ± 3,1	8,1 ± 3,3 ^Δ
	СРВ, м/с	35,1 ± 8,3	42,4 ± 9,2* ^Δ	34,22 ± 9,1	38,6 ± 8,5 ^Δ
	РЛ, м/с	2,9 ± 0,7	2,0 ± 0,5* ^Δ	2,8 ± 0,8	2,5 ± 0,4 ^Δ
N. fibularis	СМАР, мВ	3,4 ± 1,6	5,5 ± 1,8* ^Δ	3,3 ± 1,2	4,6 ± 1,1 ^Δ
	СРВ, м/с	30,6 ± 7,8	39,7 ± 6,6* ^Δ	31,1 ± 8,2	37,6 ± 5,4 ^Δ
	РЛ, м/с	3,2 ± 0,9	2,5 ± 0,6* ^Δ	3,4 ± 0,6	2,9 ± 0,5 ^Δ
N. suralis	SNAP, мкВ	4,6 ± 1,9	5,8 ± 1,5* ^Δ	4,4 ± 1,7	4,9 ± 1,4 ^Δ
	СРВ, м/с	39,6 ± 5,5	43,4 ± 6,1* ^Δ	38,2 ± 7,1	40,4 ± 7,2 ^Δ

Примечание: СМАР – суммарный моторный потенциал действия, СРВ – скорость распространения возбуждения, РЛ – резидуальная латентность, SNAP – потенциал действия чувствительного нерва; * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, Δ – $p < 0,05$ по сравнению с начальными параметрами.

причем улучшение оцениваемых параметров в основной группе пациентов оказалось значимо выше, нежели чем среди пациентов контрольной группы. Такая же динамика улучшения состояния больных сохранилась и по прошествии 60 дней терапии. На момент завершения исследования (визит 3) среди пациентов основной группы, по сравнению с контрольной, отмечался значимо более полный контроль болевого синдрома, по данным опросников ВАШ-Б, снижение выраженности клинических проявлений полиневропатического синдрома (NDSm; рис. 2) и улучшение качества сна (PSQI). Следует особо отметить значимое снижение средней дозировки габапентина, используемого пациентами с ДПН для купирования невропатического болевого синдрома в основной группе больных: от $630 \pm 308,7$ мг/сут на визите 1 до $390 \pm 139,8$ мг/сут на визите 3. При этом в контрольной группе больных сходная динамика наблюдалась лишь на уровне тенденции.

Согласно анализу результатов ЭНМГ, у пациентов с ДПН через 60 дней от начала терапии наблюдалось улучшение нейрофизиологических параметров периферических нервов как в моторных, так и в сенсорных волокнах, причем среди больных основной группы эти позитивные изменения оказались более выраженными.

В обеих исследуемых группах больных отмечалось сравнимое количество нежелательных явлений в виде диспепсии (3 / 10,0% пациента в основной и 2 / 8,3% пациента в контрольной группе). Все нежелательные явления протекали легко и не потребовали прекращения проводимой терапии.

Анализ субъективной оценки эффекта от проведенной терапии с помощью шкалы GROC продемонстрировал, что на момент завершения исследования значимо большая часть пациентов основной группы расценила улучшение от проведенной терапии как «выраженное» (11 / 33,3%) (рис. 3). В то же время в контрольной группе больных таких пациентов было 6 / 20,0% ($p < 0,05$).

Обсуждение

Современные подходы к диагностике и лечению ДПН продолжают совершенствоваться, значительно расширяя горизонты нашего понимания данной патологии. Доклинические и крупные рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования (РКИ) во многом изменили практику ведения пациентов с неврологическими осложнениями СД и способствовали развитию более персонализированного подхода к лечению ДПН.

Следует вспомнить, что ранние работы по изучению различных методов терапии ДПН проводились на клеточных линиях *in vitro*, а также на моделях СД у животных. Результаты этих исследований в последующем легли в основу 70 РКИ по оценке эффективности применения 10 различных ингибиторов альдозоредуктазы в лечении ДПН, однако все они были завершены без достижения какого-либо положительного эффекта. Определенный прорыв в отношении стратегии ведения пациентов с неврологическими осложнениями СД был достигнут в 90-х годах после публикации результатов исследований ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II, по результатам которых в неврологическую практику прочно вошла альфа-липоевая кислота как базовый препарат для лечения ДПН [23]. Несмотря на тот факт, что эффективность данного препарата в терапии ДПН оказалась достаточно скромной и как таковой «революции» в стратегии ведения данной категории пациентов не произошло, в 2023 году указания на целесообразность применения альфа-липоевой кислоты в лечении полиневропатического синдрома у пациентов с СД впервые появились в клинических рекомендациях Американской диабетической ассоциации [24]. В этом свете поиск новых лекарственных средств, способных оказать значимое влияние на клиническую картину и течение ДПН, представляется крайне актуальным.

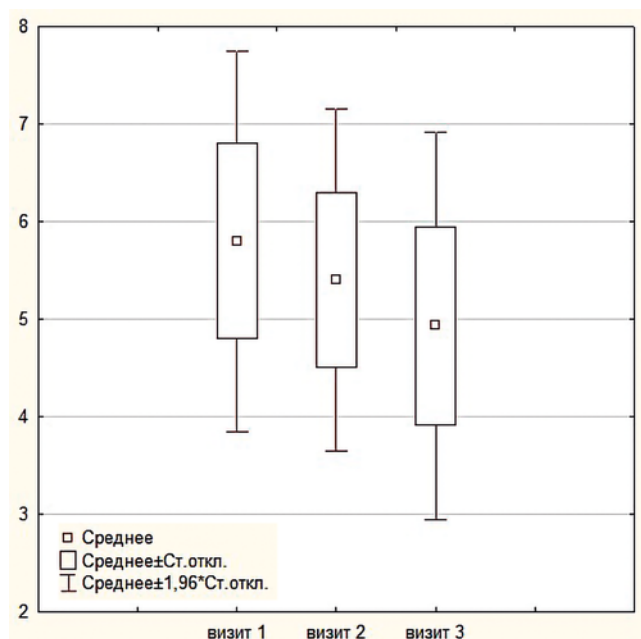
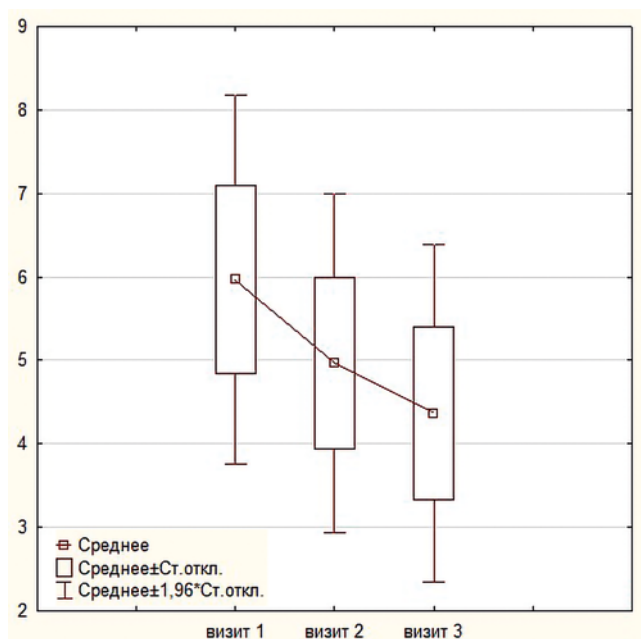


Рисунок 2. Графический анализ эффективности проводимой терапии в основной (А) и контрольной (Б) группах больных по шкале NDSm.

В настоящем открытом сравнительном исследовании изучались эффективность и переносимость ипидакрина в комплексной терапии пациентов с ДПН. На фоне проводимого лечения в группе пациентов, использующих ипидакрин, наблюдалось значимое улучшение состояния как в отношении контроля болевого синдрома, оцениваемого по шкале ВАШ-Б и среднесуточной дозировке приема габапентина, так и в плане общего функционирования тонких и толстых нервных волокон в нижних конечностях (шкала NDSm) по сравнению с пациентами контрольной группы. Кроме того, прием ипидакрина позволил нормализовать качества сна пациентов с ДПН, что было показано впервые, вероятно, главным образом за счет уменьшения выраженности невропатической боли в ночное время. Следует отметить, что, помимо изменения значений субъективных шкал, у пациентов, использующих в составе комплексной терапии ипидакрин, по данным ЭНМГ регистрировалось также улучшение нейрофизиологических параметров периферических нервов как в моторных, так и в сенсорных волокнах, по данным ЭНМГ, причем эти изменения оказались достоверно более выраженными по сравнению со значениями, полученными у больных контрольной группы. Препарат хорошо переносился пациентами и не вызвал в нашем исследовании каких-либо побочных эффектов.

Следует отметить, что анализ эффективности применения ипидакрина в лечении пациентов с ДПН проводился и ранее. Так, в 2009 году группой исследователей из Белоруссии была опубликована работа, посвященная оценке

терапевтической эффективности ипидакрина у пациентов с ДПН при различных вариантах курсового лечения. Как и в нашем исследовании, авторы продемонстрировали уменьшение выраженности невропатического болевого синдрома на фоне приема ипидакрина; исследование проводилось исключительно с использованием субъективных шкал.

В работе, проведенной И. А. Строковым и соавт. [26] с включением 60 больных с ДПН, было показано, что ипидакрин в дозе 60 мг/сут день при хорошей переносимости уменьшает сенсорные проявления (парестезии, крампи, стреляющая боль), неврологический дефицит и улучшает функциональное состояние периферических нервов. Это работа по своему дизайну и полученным результатам также соответствует исследованию, выполненному нами.

Следует отметить, что научные изыскания относительно роли антихолинэстеразных препаратов в терапии пациентов с ДПН продолжают и в последние годы. Так в 2022 году были опубликованы сразу две статьи, посвященные изучению применения ипидакрина в комплексной терапии ДПН. В первой из них П. Р. Камчатнов и соавт. продемонстрировали эффективность препарата у пациентов с болевыми и вегетативными проявлениями ДПН [14]. Во второй – О. Е. Зиновьева и соавт. убедительно доказали положительный эффект ипидакрина в отношении восстановления структуры и функции периферических нервов у больных с ДПН, хорошую переносимость и безопасность препарата [27].

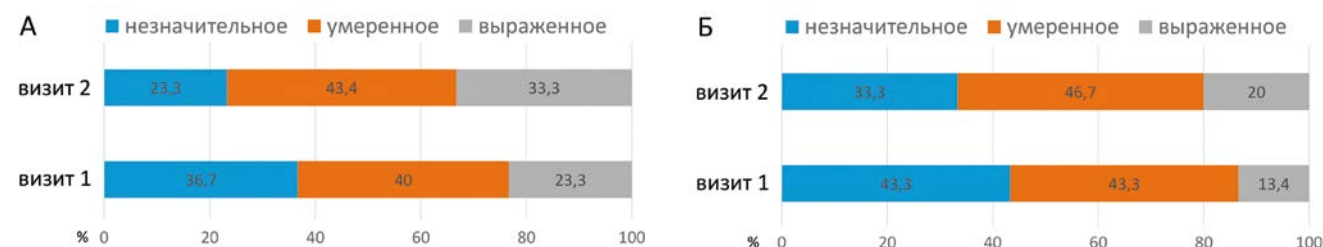


Рисунок 3. Динамика изменений субъективной оценки от проводимой терапии по шкале Global Rating of Change Scale (GROC) в основной (А) и контрольной (Б) группах больных.

Все вышеупомянутые исследования объединяют воспроизводимость результатов и рекомендации авторов по широкому внедрению антихолинэстеразных средств в повседневно практику ведения пациентов с ДПН.

Заключение

Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют о эффективности применения ипидакрина (Ипидакрин-СЗ, НАО «Северная Звезда», Россия) в комплексной терапии полиневропатического синдрома у пациентов с СД 2-го типа вследствие его мультимодального действия. Представляется важным отметить хорошую переносимость препарата, а также отсутствие выраженных нежелательных явлений в ходе терапии, что может способствовать повышению комплаентности пациентов лечению. Принимая во внимание результаты всех научных исследований, посвященных данной проблеме, необходимо рассматривать ипидакрин в качестве базового препарата в комплексном лечении пациентов с ДПН.

Список литературы / References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas – 8th edition: Key messages, IDF, 2019 <https://diabetesatlas.org/key-messages.html>
2. Tabish S.A. Is diabetes becoming the biggest epidemic of the twenty-first century? *Int. J. Health Sci.* 2007. Vol. 1 (2). P. 5–8.
3. Callaghan B.C., Price R.S., Chen K.S., Feldman E.L. The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: A review. *JAMA Neurol.* 2015. Vol. 72. P. 1510–1518. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2347
4. Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: A field screening investigation in two Italian regions. I. Prevalence and general characteristics of the sample. *Neurology.* 1995. Vol. 45. P. 1832–1836.
5. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S., Ward J., Manes C., Ionescu-Tirgoviste C., Witte D., Fuller J. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 341–350. DOI: 10.1056/nejmoa032782
6. Andersen S.T., Witte D.R., Dalsgaard E.M., Andersen H., Nawroth P., Fleming T., Jensen T.M., Finerup N.B., Jensen T.S., Lauritzen T., Feldman E.L., Callaghan B.C., Charles M. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort with Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care.* 2018. Vol. 41 (5). P. 1068–1075. DOI: 10.2337/dc17-2062
7. Lu Y., Xing P., Cai X., Luo D., Li R., Lloyd C., Sartorius N., Li M. Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: Estimates of the INTERPRET-DD study. *Front Public Health.* 2020. Vol. 8. P. 534372. DOI: 10.3389/fpubh.2020.534372
8. Feldman E., Callaghan B., Pop-Busui R., Zochodne D., Wright D., Bennett D., Bril V., Russell J., Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019. Vol. 13: 5 (1). P. 41. DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1
9. Pop-Busui R., Boulton A., Feldman E., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. P. 136–154. DOI: 10.2337/dc16-2042
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (10-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Сахарный диабет. 2021. № 15. С. 1–148. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (10th edition). *Diabetes mellitus.* 2021; 24 (15): 1–144. doi.org/10.14341/DM12802
11. Qaseem A., Wilt T.J., Kansagara D., Horwath C., Barry M.J., Forciea M.A.; Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2018. Vol. 168. P. 569–576. DOI: 10.7326/M17-0939
12. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Пышкина Л.И. Применение альфа-липовой кислоты у пациентов с диабетической полиневропатией. Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15 (39). С. 23–9. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-39-23-29

Сведения об авторах

Самарцев Игорь Николаевич, д.м.н., доцент кафедры нервных болезней¹. E-mail: alpinaigor@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7659-9756

Живолупов Сергей Анатольевич, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней¹. E-mail: peroslava@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0363-102x

Маркова Марина Николаевна, к.м.н., врач-невролог, зав. кабинетом нейрофункциональных исследований клиники нервных болезней¹. E-mail: alpinaigor@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0992-3405

Чернокнижная Светлана Сергеевна, врач-невролог отделения медицинской реабилитации взрослых с нарушением функции ЦНС². E-mail: svetachernoknizhnaya@gmail.com. ORCID: 0009-0002-5848-3992

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки», г. Санкт-Петербург

Автор для переписки: Самарцев Игорь Николаевич. E-mail: alpinaigor@mail.ru

Для цитирования: Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Маркова М.В., Чернокнижная С.С. Открытое наблюдательное исследование эффективности и переносимости ипидакрина в лечение пациентов с диабетической полиневропатией (исследование ДИАМАНТ). *Медицинский алфавит.* 2024; (2): 26–32.

- Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Pyshkina L.I. The use of alpha-lipoic acid in patients with diabetic polyneuropathy. *Effective Pharmacotherapy.* 2019. Vol. 15 (39). P. 23–9. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-39-23-29. (In Russ.)
13. Головачева В.А., Парфенов В.А. Диабетическая полиневропатия: оптимальная фармакотерапия и междисциплинарный подход. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Сахарный диабет». 2017. Т. (9). С. 4–21.
 14. Golovacheva V.A., Parfenov V.A. Diabetic polyneuropathy: optimal pharmacotherapy and an interdisciplinary approach. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology. Special issue 'Diabetes mellitus'.* 2017. Vol. (9). P. 14–21. (In Russ.)
 15. Камчатнов П.Р., Баранцевич Е.Р., Чугунов А.В., Кабанов А.А., Абусева В.А. Эффективность применения ипидакрина у пациентов с диабетической полиневропатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022; 14 (3): 38–43. Kamchatnov P.R., Barantsevich E.R., Chugunov A.V., Kabanov A.A., Abusueva V.A. The efficacy of ipidacrine in patients with diabetic polyneuropathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022; 14 (3): 38–43. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-38-43>. (In Russ.)
 16. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110 (3). С. 25–30. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N. Central mechanisms of therapeutic effectiveness of neuromidin in the treatment of peripheral nerve lesions. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov.* 2010. Vol. 110 (3). P. 25–30. (In Russian)
 17. Катунина Е.А., Аванесова О.В., Пестовская О.Р., Абдрахманова Е.К., Бездольный Ю.Н. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы. Фарматека. 2009; 189 (15): 66–69.
 18. Katunina E.A., Avenesova O.V., Pestovskaya O.R., Abdurakhmanova E.K., Bezdolny Yu.N. Use of acetylcholine esterase inhibitors in the treatment of peripheral nervous system diseases. *Farmateka.* 2009; 189 (15): 66–69. (In Russian)
 19. Jensen M.P., Karoly P., Braver S. The measurement of clinical pain intensity: A comparison of six methods. *Pain.* 1986. Vol. 27. P. 117–126. DOI: 10.1016/0304-3959(86)90228-9.
 20. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: Assessed in diabetics. *Muscle Nerve.* 1988. Vol. 11. P. 21–32.
 21. Buysse D., Reynolds C., Monk T., Berman S., Kupfer D. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989. Vol. 28. P. 193–213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
 22. Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2003.
 23. Nikolayev S.G. Practical course in clinical electromyography. Ivanovo: Ivanovo State Medical Academy, 2003. (In Russ.)
 24. Jaeschke R., Singer J., Guyatt G.H. Measurement of health status: Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin. Trials.* 1989. Vol. 10. P. 407–415. DOI: 10.1016/0197-2456(89)90005-6.
 25. Реброва О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
 26. Rebrova O. Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA application package. M.: MediaSfera, 2002. 312 p. (In Russ.)
 27. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: A meta-analysis. *Diabetic Medicine.* 2004. Vol. 21. P. 114–121. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x.
 28. El Sayed N.A., Aleppo G., Arora V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D., Collins B.S., Cusi K., Das S.R., Gibbons C.H., Giurini J.M., Hilliard M.E., Isaacs D., Johnson E.L., Kahan S., Khunti K., Kosiborod M., Leon J., Lyons S.K., Murdock L., Perry M.L., Prahallad P., Pratley R.E., Seley J.J., Stanton R.C., Sun J.K., Woodward C.C., Young-Hyman D., Gabbay R.A. On behalf of the American Diabetes Association. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023. Vol. 1; 46 (Suppl. 1). S1–S4. DOI: 10.2337/dc23-sint.
 29. Ромейко Д.И., Билюди И.К., Пукита И.С., Холодова Е.А. Эффективность применения Нейромидина в терапии диабетической дистальной полиневропатии. 2009. Медицинские новости. № 6. С. 82–85.
 30. Romeyko D.I., Biludi I.K., Pukita I.S., Kholodova E.A. The effectiveness of Neuromidin in the treatment of diabetic distal polyneuropathy. 2009. *Medical news.* No. 6. P. 82–85. (In Russ.)
 31. Строков И.А., Зинovieva О.Е., Баринов А.Н. Современная терапия диабетической полиневропатии. Неврологический журнал. 2007. № 12 (6). С. 52–55.
 32. Strokov I.A., Zinovjeva O.E., Barinov A.N. Modern therapy of diabetic polyneuropathy. *Neurological Journal.* 2007. No. 12 (6). P. 52–55. (In Russ.)
 33. Зинovieva О.Е., Егоров П.Д., Пенкина А.И., Гусейнов С.С. Эффективность ипидакрина в комплексной терапии диабетической полиневропатии. *Consilium Medicum.* 2022. № 24 (2). С. 123–127. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201554.
 34. Zinovyeva O.E., Egorov P.D., Penkina A.I., Guseinov S.S. Ipidacrine efficacy in diabetic polyneuropathy complex treatment: A review. *Consilium Medicum.* 2022; 24 (2): 123–127. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201554.
 35. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.L.H. New horizons in diabetic neuropathy: Mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron.* 2017. Vol. 93. P. 1296–1313. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.

Статья поступила / Received 19.12.23

Получена после рецензирования / Revised 19.02.24

Принята в печать / Accepted 19.02.24

About authors

Samartsev Igor N., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Nervous Diseases¹. E-mail: alpinaigor@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7659-9756

Zhivolupov Sergey A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases¹. E-mail: peroslava@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0363-102x

Markova Marina N., PhD Med, neurologist, head of Dept of Neurofunctional Research of Clinic of Nervous Diseases¹. E-mail: alpinaigor@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0992-3405

Chernoknizhnaya Svetlana S., neurologist at Dept of medical rehabilitation of adults with impaired central nervous system function². E-mail: svetachernoknizhnaya@gmail.com. ORCID: 0009-0002-5848-3992

¹Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

²The Saint Luka State Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Samartsev Igor N. E-mail: alpinaigor@mail.ru

For citation: Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Markova M.N., Chernoknizhnaya S.S. Open-label observational study of effectiveness and tolerability of ipidacrine in treatment of patients with diabetic polyneuropathy (DIAMANT study). *Medical alphabet.* 2024; (2): 26–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-2-26-32>

