

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛЬДОНИЯ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ: РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

*С. В. Туркина, Л. В. Поletaева, М. А. Иноземцева*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов,  
кафедра детских болезней*

Проведена оценка результатов 12-недельного применения мeldonия — в комплексном лечении больных сахарным диабетом типа 2 с периферической сенсомоторной нейропатией. Показано благоприятное влияние на состояние углеводного, липидного обменов, снижение инсулинорезистентности, уменьшение степени выраженности симптомов периферической сенсомоторной нейропатии.

*Ключевые слова:* сахарный диабет типа 2, периферическая нейропатия, мeldonий.

## USE OF MELDONIUM IN COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES ASSOCIATED WITH PERIPHERAL NEUROPATHY. ROLE OF INSULIN RESISTANCE

*S. V. Turkina, L. V. Poletaeva, M. A. Inozemtseva*

We assessed the effects of 12 weeks of treatment with meldonium in patients with diabetes mellitus type 2 and peripheral sensorimotor neuropathy. We found that meldonium had positive effects on carbohydrate and lipid metabolism, reduced insulin sensitivity, and alleviated peripheral sensorimotor neuropathic symptoms.

*Key words:* diabetes mellitus type 2, peripheral neuropathy, meldonium.

Наиболее раннее и часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД) — периферическая сенсомоторная нейропатия (ПСН), являющаяся одним из факторов формирования синдрома диабетической стопы. Важной задачей лечения пациентов с СД 2 типа (СД 2) является предупреждение появления и замедление прогрессирования ПСН. Первоочередное значение в развитии ПСН играет синдром инсулинорезистентности (ИР), сопровождающийся гиперинсулинемией и гипертриглицеридемией, которые сегодня рассматриваются как важные факторы прогрессирования ПСН. В 6-летнем исследовании Yu Na Cho и соавт. (2014) [17], показано, что ИР достоверно коррелирует с показателями электронейромиографии (ЭНМГ), отражающими степень тяжести ПСН. Эти же авторы указали на необходимость контроля дислипидемии у пациентов с синдромом ИР. В данном исследовании отмечалась достоверная корреляционная связь гипертриглицеридемии с риском дальнейшего прогрессирования ПСН. В ранее опубликованной работе Hania S. Kassem и соавт. (2005) [12] показано, что высокие уровни триглицеридов у больных СД 2 являются предикторами появления ПСН. Корреляционные взаимосвязи между уровнем ТГ и ПСН отмечены в работах R. Shankar и соавт. 2012 [13], Timothy D. Wiggin и соавт. 2009 [15].

В настоящее время для лечения невропатической боли при СД наиболее часто используются трициклические антидепрессанты, противоэпилептические средства из класса блокаторов натриевых каналов, противосудорожные средства, опиаты [1], однако приме-

нение всех вышеназванных препаратов ограничивается их побочными эффектами. В клинической практике достаточно успешно для лечения пациентов с диабетической ПСН используется альфа-липоевая кислота. Имеется большая доказательная база, основанная на антиоксидантных свойствах данного препарата, но сведений, касающихся ее влияния на ИР и гипертриглицеридемию, в доступной нам литературе найдено не было. В свете перечисленного поиск «универсального» препарата, который одновременно уменьшает ИР, снижает гипертриглицеридемию и не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен, является приоритетным в лечении больных СД 2 с ПСН. В ранее проведенных исследованиях показано наличие у мeldonия свойств как антиоксиданта и антигипоксанта [4, 5], так и его положительное влияние на углеводный и липидный обмены [6, 8, 10].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние мeldonия (Милдронат, «Фармстандарт», Россия) в составе комплексной терапии ПСН у больных СД 2 на ИР, липидный и углеводный обмены, выраженность симптомов ПСН и показатели ЭНМГ.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимало участие 70 пациентов, страдающих СД 2 в возрасте 50—70 лет (средний возраст  $61,5 \pm 0,7$ ). Исходные значения средних показателей глюкозы крови натощак были  $(7,2 \pm 1,51)$  ммоль/л, а гликозилированного гемоглобина —  $(6,94 \pm 0,10)$  %.

Продолжительность заболевания составляла 6—13 лет. У всех пациентов имелась артериальная гипертензия, отсутствовали ранее перенесенные инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. На момент включения в исследование АД контролировалось на целевых значениях с помощью гипотензивных препаратов (индапамид, эналаприла малеат, при необходимости допускался прием амлодипина). В качестве сахароснижающих средств пациенты применяли метформин и/или глибенкламид. Характеристика исходных групп представлена в табл.

Все пациенты методом конвертов были рандомизированы на 2 группы: основную и контрольную, сопоставимые по возрасту, полу, тяжести заболевания и применяемым дозам препаратов для лечения СД 2. В контрольной группе (2 группа) ( $n = 35$ ) использовали только базисную терапию ПСН (препараты  $\alpha$ -липоевой кислоты 600 мг/сут в течение 12 недель, первые 10 дней препарат вводился в/в капельно, а затем назначался перорально в прежней дозе). Основная группа (1 группа) ( $n = 35$ ) получила в дополнение к базисной терапии ПСН — мельдоний (Милдронат, ОАО «Фармстандарт», Россия) 1,0 г/сутки. В течение 10 дней препарат в количестве 10 мл вводился внутривенно струйно (медленно), а затем назначался перорально по 500 мг два раза/сутки в первой половине дня. Прием мельдония в сочетании с  $\alpha$ -липоевой кислотой осуществлялся также в течение 12 недель. Протокол исследования одобрен Региональным Этическим Комитетом.

Для верификации диагноза и степени тяжести периферической (сенсомоторной) нейропатии были использованы шкала оценки выраженности субъективных симптомов (НСС — Нейропатический Симптоматичес-

кий Счет) и шкала оценки выраженности объективных симптомов (НДС — Нейропатический Дисфункциональный Счет) [16]. За умеренно выраженные проявления ПСН принимались значения по шкале НДС, равные 5—13 баллов. Выраженная ПСН диагностировалась у пациентов с суммой баллов по данной шкале более 14. Всем больным выполнялось электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование на электронейромиографе «Нейро-МВП» фирмы НейроСофт, Россия.

Исходно и через 12 недель проводилась оценка метаболических показателей, отражающих состояние углеводного и липидного обменов: глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина, общего холестерина и его фракций, триглицеридов (ТГ). Инсулинорезистентность оценивали путем подсчета метаболического индекса (МИ) с использованием показателей углеводного и липидного обменов [11]. По полученным результатам определяли наличие ИР при значении  $МИ \geq 7$  у. е.

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение,  $m$  — ошибка среднего. Для оценки достоверности различий между показателями использовали  $t$ -критерий Стьюдента, точный метод Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В конце исследования в обеих группах выявлено статистически значимое улучшение показателей, отражающих степень тяжести ПСН. Однако более выраженные благоприятные изменения в состоянии пациентов зафиксированы у больных, получавших в дополнение

### Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Параметр	Группа 1 (основная) Базисная терапия + мельдоний	Группа 2 (контроль) Базисная терапия
Количество больных	35	35
Возраст, лет	61,80 ± 1,05	61,10 ± 1,14
Мужчины/женщины	9/26	9/26
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	7,60 ± 0,13	6,70 ± 0,17
Гликозилированный гемоглобин, %	6,30 ± 0,15	7,10 ± 0,22
Общий холестерин, ммоль/л	6,10 ± 0,13	6,30 ± 0,12
ХсЛПВП*, ммоль/л	1,30 ± 0,04	1,10 ± 0,03
ХсЛПНП**, ммоль/л	3,60 ± 0,12	3,50 ± 0,11
ИА***, у.е.	4,0 ± 0,2	4,90 ± 0,23
Триглицериды, ммоль/л	2,30 ± 0,18	1,60 ± 0,06
Метаболический индекс, у.е.	13,52 ± 1,76	9,42 ± 1,23
Доля больных с умеренной нейропатией (5—13 баллов), %	49	51
Доля больных с выраженной нейропатией (14 и более баллов), %	51	49
Доза принимаемого метформина, мг/сут	965,70 ± 71,83	947,10 ± 53,56
Доза принимаемого глибенкламида, мг/сутки	6,90 ± 0,48	7,50 ± 0,38
Доза принимаемого индапамида, мг/сутки	1,80 ± 0,17	2,34 ± 0,04
Доза принимаемого эналаприла малеата, мг/сутки	21,00 ± 1,41	19,1 ± 1,1
Доза принимаемого амлодипина, мг/сутки	5,60 ± 0,73	5,70 ± 0,53

\*Холестерин липопротеинов высокой плотности; \*\*холестерин липопротеинов низкой плотности, \*\*\*индекс атерогенности.

к базисной терапии мельдоний. По данным шкалы НСС, в основной группе больных общий балльный показатель увеличился на 28,9 %, а в контрольной группе — на 18,8 %, что свидетельствует об уменьшении таких симптомов периферической нейропатии, как покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезии. Разница между двумя группами была статистически незначима. По шкале НДС, оценивающей уровень коленных и ахилловых рефлексов, болевую, температурную и вибрационную чувствительность в основной группе больных, отмечено увеличение общего балльного показателя на 25,2% ( $p < 0,001$ ) в контрольной — на 13,6 % ( $p < 0,05$ ).

Проведенное ЭНМГ исследование показало, что через 12 недель лечения в обеих группах увеличилась скорость распространения возбуждения, как по моторным, так и по сенсорным волокнам, но в большей степени при дополнительном назначении мельдония. Так, в первой — основной группе скорость проведения возбуждения по моторному волокну увеличилась на 37,3 %, а в контрольной — на 18,4% ( $p < 0,05$ ). Скорость распространения возбуждения по сенсорному волокну в основной группе увеличилась на 388,9 %, а в контрольной — на 142,9 %. Результаты были достоверны как внутри групп, так и между ними. Полученные данные можно объяснить тем, что под воздействием мельдония произошла оптимизация внутриклеточного энергетического обмена в нервных волокнах, что подтверждает экспериментальные данные, полученные на модели ПСН при стрептозотоцин-индуцированном СД у крыс, свидетельствующем о возможности мельдония корректировать углеводный и липидный обмены с последующим их улучшением [2, 14].

Улучшение энергетического баланса любой клетки может быть связано как с улучшением утилизации глюкозы клеткой, так и влиянием на обмен свободных жирных кислот как основных энергетических субстратов.

У больных, получавших мельдоний, к концу исследования отмечено достоверное снижение уровня глюкозы на 11,9 %, ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе — на 5,6 % ( $p > 0,05$ ). При анализе результатов уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) выявлена тенденция к его снижению. В основной группе средний уровень HbA1c достоверно снизился на 9,4 % и составил ( $5,7 \pm 0,14$ ) %, а в контрольной — на 7,9 % ( $p > 0,05$ ) и составил ( $6,53 \pm 0,2$ ) %. Полученные результаты свидетельствуют о том, что мельдоний оказывает положительное влияние на углеводный обмен, что согласуется с данными других исследователей [2, 3, 7].

При оценке влияния мельдония на показатели липидного обмена в основной группе больных отмечалось достоверное уменьшение содержания общего холестерина с ( $6,1 \pm 0,13$ ) до ( $5,8 \pm 0,15$ ) ммоль/л ( $p < 0,001$ ) в основной группе и с ( $6,3 \pm 0,12$ ) до ( $5,9 \pm 0,12$ ) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе. При подсчете ИА отмечалось его снижение на 17,5 и 10,2 % в основной и контрольной группе соответственно, од-

нако результаты были статистически не достоверны. На фоне применения мельдония в составе комбинированного лечения обнаружено снижение ТГ в сыворотке крови на 17,7 % ( $p < 0,01$ ), кроме того на 48 % уменьшилось количество больных с гипертриглицеридемией ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе содержание ТГ практически не изменилось. При анализе показателей ХсЛПВП в основной группе отмечалось его увеличение на 13,9 % ( $>0,05$ ), в контрольной — на 4,2 % ( $>0,05$ ). ХсЛПНП снизился в основной группе на 0,3 % ( $p > 0,05$ ), в контрольной — на 1,34 ( $p > 0,05$ ). Через 12 недель лечения в основной группе отмечено значимое уменьшение МИ, характеризующего степень выраженности ИР, на 46,75 %, с ( $13,52 \pm 1,76$ ) до ( $7,20 \pm 1,39$ ) у. е. ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе эти показатели изменились на 11,9 %, с ( $9,42 \pm 1,23$ ) до ( $8,3 \pm 1,38$ ) у. е., и 10,2 %, с ( $4,9 \pm 0,23$ ) до ( $4,4 \pm 0,18$ ) у. е. соответственно. Ранее нами было установлено, что мельдоний статистически значимо снижает инсулинорезистентность, по данным оценки индекса HOMA, прежде всего, за счет снижения базальной инсулинемии (но не за счет значимого уменьшения уровня глюкозы крови натощак) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом [9]. Анализируя динамику показателя МИ как маркера инсулинорезистентности, можно прийти к заключению, что основное влияние на его уменьшение оказывает снижение ТГ и глюкозы крови натощак, достоверное снижение которых отмечено в проводимом исследовании (тогда как увеличение уровня ХсЛПВП носило недостоверный характер). Через 12 недель от начала терапии мельдонием пациентов СД 2 обнаружена достоверная положительная корреляционная связь ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ) между уровнем ТГ и шкалой НДС, что подтверждает данные об участии гипертриглицеридемии в процессе формирования ПСН у больных СД 2 и способности мельдония влиять на патогенез диабетической нейропатии. Анализ корреляционных взаимодействий между МИ и показателями ЭНМГ показал наличие достоверной связи между значениями МИ и скорости распространения возбуждения по моторному волокну ( $r = 0,4$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При применении мельдония у больных СД 2 типа с ПСН отмечалось улучшение показателей, отражающих состояние углеводного, липидного обменов, и снижалась инсулинорезистентность, что в дальнейшем привело к редуцированию симптомов периферической нейропатии, подтвержденных улучшением показателей ЭНМГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд. 6-е. — М., 2013. — 118 с.
2. Логина И. П., Калвиньш И. Я. Милдронат в неврологии. — Рига., 2012. — 56 с.

3. Лобанова М. В., Полетаева Л. В. Влияние милдроната на уровень глюкозы крови и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом типа 2 // Вестник РГМУ. — 2008. — № 2 (61). — С. 37.
4. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В., Дудченко Г. П., Иноземцева М. А. Активность ферментов антиоксидантной защиты и показатели перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от выраженности периферической сенсомоторной нейропатии // Российские медицинские вести. — 2011. — Т. 16, № 3. — С. 51—56.
5. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В., Алухтин А. Ф., Дудченко Г. П. Влияние милдроната на показатели оксидантного стресса у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической периферической (сенсомоторной) нейропатией // Терапевтический архив. — 2008. — Т. 80. — № 10. — С. 27—30.
6. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В., Иноземцева М. А., Алухтин А. Ф. Клиническая эффективность милдроната в комплексном лечении диабетической периферической (сенсомоторной) нейропатии // Клиническая медицина. — 2008. — Т. 86, № 9. — С. 67—71.
7. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В. // Врач. — 2008. — № 4. — С. 77—79.
8. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Лемперт Б. А., Евтерева Е. Д. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца // Лечащий врач. — 2012. — № 3. — С. 77—83.
9. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Евтерева Е. Д., Спорова О. Е., Фабрицкая С. В. Применение препарата кардионат в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом // Российский кардиологический журнал. — 2010. — № 4 (84). — С. 35—39.
10. Стаценко М. Е., Фабрицкая С. В., Туркина С. В., Спорова О. Е., Евтерева Е. Д. Особенности поражения органов-мишеней, состояния углеводного и липидного обмена, качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11, № 4. — С. 206—212.
11. Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Шархун О. О. и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2014. — № 10 (3). — С. 264—274.
12. Hania S. Kassem, Sami T. Azar, Mira S. Zantout & Raja A. Sawaya Hypertriglyceridemia and peripheral neuropathy in neurologically asymptomatic patients // Neuroendocrinol Lett. — 2005. — № 26 (6). — P. 775—779.
13. Shankar R., Shashikiram M, Gopalraj M. Evangeline Nesa Rathnabai // Journal of medical research and practice. — 2012. — March. — Vol. 1 (3). — P. 68—72.
14. Sokolovska J., Rumaks J., Karajeva N., Grinvalde D., Sharipova J., Klusa V., Kalvinsh I. Sjakste N. Influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model // Biomedical Chemistry. — 2011. — № 57. — P. 490—500.
15. Timothy D. Wiggan, Kelli A. Sullivan, Rodica Pop-Busui, Antonino Amato, Anders A.F. Sima, and Eva L. Feldman // Diabetes. — 2009. — № 58. — P. 1634—1640.
16. Young M. J., Boulton A. J. M., Macleod A. F., Williams D. R. R., Sonksen P. H. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia. — 1993. — № 36. — P. 150—154.
17. Yu Na Cho, Kee Ook Lee, Julie Jeong, Hyung Jun Park, Seung-Min Kim, Ha Young Shin, Ji-Man Hong, Chul Woo Ahn, and Young-Chul Choi. The Role of Insulin Resistance in Diabetic Neuropathy in Koreans with Type 2 Diabetes Mellitus: A 6-Year Follow-Up Study // Yonsei Med J. — 2014. — № 55(3). — P. 700—708.

## Контактная информация

**Туркина Светлана Владимировна** — д. м. н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: turkinasv@rambler.ru