

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА
И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2
С ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ****М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Л. В. Поletaева, С. Л. Болотова***Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов*

Проведена оценка влияния 12-недельного применения мелдония у больных сахарным диабетом типа 2 с периферической сенсомоторной нейропатией на выраженность астенического синдрома, качество жизни, клинические проявления нейропатии. Установлено достоверное уменьшение симптомов общей, психической и физической астении, улучшение показателей, отражающих качество жизни и степень тяжести нейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, мелдоний, астения, качество жизни, периферическая сенсомоторная нейропатия.

**PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ASTHENIC SYNDROME
AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2
WITH PERIPHERAL NEUROPATHY****M. E. Statsenko, S. V. Turkina, L. V. Poletaeva, S. L. Bolotova***Volgograd State Medical University,
Department of Internal Medicine of pediatric and dental faculties*

Evaluation of the effect of treatment with meldonium in patients with type 2 diabetes with peripheral sensorimotor neuropathy on the severity of asthenic syndrome, quality of life, clinical manifestations of neuropathy. It was observed the significant reduction such symptoms as common mental and physical fatigue, improve performance, reflecting the quality of life and severity of neuropathy.

Key words: type 2 diabetes, meldonium, fatigue, quality of life, peripheral sensorimotor neuropathy.

Астенический синдром (АС) является одним из наиболее часто встречающихся синдромов в общей медицинской практике. Распространенность его у больных сахарным диабетом (СД) с периферической сенсомоторной нейропатией (ПСН) достигает, по данным разных авторов, 38—79 % на всех стадиях заболевания, вне зависимости от возраста пациента, что ухудшает течение основного заболевания и снижает качество жизни [14, 22]. Известно, что АС при СД типа 2 часто носит умеренный характер, а степень его выраженности увеличивается у лиц с манифестацией заболевания после 30 лет и длительностью болезни 5 и более лет [12]. Установлено, что данный синдром предшествует появлению тревожно-депрессивных расстройств, которые, в свою очередь, способствуют прогрессированию макроангиопатий и нейропатии [5, 9]. Поэтому коррекция АС на этапах его умеренного проявления приобретает немаловажное значение. В настоящее время известно, что ведущее значение в развитии астенического синдрома принадлежит нарушению функции ретикулярной формации, которая является «энергетическим центром» головного мозга, отвечающим за активное бодрствование [21]. Появление симптомов астении рассматривается как сигнал о перегрузке данной системы, аутоинтоксикации продуктами метаболизма, нарушении регуляции выработки и использования энергетических ресурсов организма [24, 25]. Поэтому одной из групп препаратов, оказывающих патогенетически обоснован-

ное положительное влияние на клеточный метаболизм при АС, являются метаболические средства, которые оптимизируют энергетические потребности клеток. В ранее проведенном исследовании отмечался положительный эффект приема мелдония на симптомы астении у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией [13], что послужило предпосылкой для использования данного препарата в нашей работе.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние мелдония на выраженность АС, течение нейропатии и качество жизни у больных СД типа 2 с ПСН при его использовании в составе комбинированной терапии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимало участие 70 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа в возрасте 50—70 лет, средний возраст ($61,5 \pm 0,7$) лет. Исходные значения средних показателей глюкозы крови натощак были ($7,2 \pm 1,51$) ммоль/л, гликозилированного гемоглобина ($6,9 \pm 0,10$) %. 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 артериальное давление 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. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	Группа 1	Группа 2
Общее 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, %	7,10 ± 0,22	6,30 ± 0,15
САД, мм рт. ст.	124,7 ± 13,5	121,3 ± 15,8
ДАД, мм рт. ст.	77,2 ± 6,5	76,4 ± 7,3
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/сут.	6,90 ± 0,48	7,50 ± 0,38
Доза принимаемого индапамида, мг/сут.	1,80 ± 0,17	2,34 ± 0,04
Доза принимаемого эналаприла малеата, мг/сут.	21,00 ± 1,41	19,1 ± 1,1
Доза принимаемого амлодипина, мг/сут.	5,60 ± 0,73	5,70 ± 0,53

Больные в нашем исследовании рандомизировались с помощью метода конвертов на две группы: группа 1 (основная) и группа 2 (контрольная). Обследуемые пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, применяемым дозам препаратов для лечения СД типа 2 и тяжести заболевания. В группе 2 применялась только базисная терапия периферической сенсомоторной нейропатии (α -липоевая кислота 600 мг/сут. в течение 3 месяцев, причем первые 10 дней препарат вводился внутривенно капельно, а затем назначался перорально в прежней дозе). Группа 1 в дополнение к базисной терапии периферической сенсомоторной нейропатии получала мельдоний (Милдронат, ОАО «Фармстандарт», Россия) в дозе 1,0 г/сут. В течение 10 дней данный препарат вводился внутривенно струйно (медленно), а затем назначался перорально по 500 мг два раза в сутки в первой половине дня [16]. Такая схема лечения применялась также в течение 3 месяцев. Протокол исследования одобрен Региональным Этическим Комитетом. Для диагностики периферической сенсомоторной нейропатии и определения ее степени тяжести использовались шкалы НСС — Нейропатический Симптоматический Счет (шкала оценки выраженности субъективных симптомов) и НДС — Нейропатический Дисфункциональный Счет (шкала оценки выраженности

объективных симптомов) [27]. Глюкоза крови натощак определялась унифицированным калориметрическим глюкозооксидазным методом с помощью набора фирмы «Lachema» (Чехия). Гликозилированный гемоглобин исследовался с помощью набора «Фосфосорб», Россия, методом аффинной хроматографии. Астенические расстройства выявлялись опросником MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), который позволял оценить симптомы общей астении, физической астении, наличие пониженной активности и психической астении, снижение мотивации. Сумма баллов больше 12, хотя бы по одной из шкал [1], позволяла нам выставить диагноз астении. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника MOS SF-36 [26]. Данный опросник характеризует физическое, психическое состояние пациентов, их социальное функционирование и отражает степень выраженности болевого синдрома. При помощи методов параметрической и непараметрической статистики выполняли обработку результатов исследования. Полученные результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — ошибка среднего. Достоверность различий между показателями оценивалась при помощи t -критерия Стьюдента и точного метода Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных первой группы исходно астенические расстройства диагностировались в 76,3 %, во второй группе — в 74 % случаев. Кроме того, у пациентов двух групп чаще регистрировались общая, физическая и психическая астении (анализ шкал MFI-20). Статистически значимых различий между группами не выявлено. Через три месяца от начала терапии в группе пациентов, получающих мельдоний в составе комбинированной терапии, отмечалось статистически значимое снижение как средних баллов по различным шкалам опросника MFI-20, так и общего количества больных с астеническим синдромом. В первой группе доля больных с общей астенией снизилась на 78,6 % ($p < 0,05$), психической астенией на 45,8 % ($p < 0,05$), физической астенией — на 25 % ($p < 0,05$), с пониженной активностью — на 70,9 %, сниженной мотивацией — на 4,2 %. Во второй группе эти показатели практически не изменились. Анализ средних значений по основным шкалам опросника MFI-20 показал, что в группах приема мельдония происходит значимое снижение показателей по шкалам общей астении, психической и физической астении, а также пониженной активности, по сравнению со второй группой. Отмеченные эффекты, вероятнее всего, связаны с применением мельдония (в процессе наблюдения за больными средний уровень систолического и диастолического артериального давления, а также гликозилированного гемоглобина, которые могут влиять на выраженность астенического синдрома достоверно не изменились). Воздействие мельдония

на психическую астению было установлено в исследовании Бойко А. Н. и соавторов [3]. Статистически значимые различия среднего балла после лечения между основной группой и контрольной отмечены по шкалам общей астении $11,5 \pm 0,34$ vs $13,4 \pm 0,48$, пониженной активности $11,5 \pm 0,27$ vs $12,78 \pm 0,21$, психической астении $8,3 \pm 0,26$ vs $10,24 \pm 0,35$.

Важной задачей нашего исследования являлась оценка влияния терапии с мельдонием на симптомы периферической сенсомоторной нейропатии, которые могут способствовать сохранению астенического синдрома. В двух группах после проведенного исследования обнаружено статистически значимое улучшение показателей, отражающих степень тяжести периферической сенсомоторной нейропатии. Однако более выраженные изменения отмечались у больных первой группы. Общий показатель суммы баллов шкалы Нейропатического Симптоматического Счета в этой группе увеличился на 28,9 %, а в группе 2 — на 18,8 %, что говорит об уменьшении покалывания, жжения, онемения, ноющей боли, судорог и гиперестезий. Разница между двумя группами была статистически незначима. По шкале Нейропатического Дисфункционального Счета, которая оценивает уровень коленных и ахилловых рефлексов, болевую, температурную и вибрационную чувствительность в группе 1 отмечено увеличение общего балльного показателя на 25,2 % ($p < 0,001$), а в группе 2 — на 13,6 % ($p < 0,05$).

Учитывая положительное влияние терапии с мельдонием на астенический синдром и течение периферической сенсомоторной нейропатии, мы предположили, что применение данного препарата закономерно приведет к улучшению качества жизни пациентов. В связи с этим нами изучалась динамика показателей качества жизни. По результатам опросника SF-36 исходно у двух групп наших пациентов отмечались низкие показатели качества жизни, связанные с ухудшением физического и эмоционального состояния. Через три месяца от начала лечения в первой группе больных обнаружено улучшение показателей, характеризующих восприятие боли и состояние физического здоровья (табл. 2).

Подобная динамика КЖ может быть обусловлена уменьшением симптомов астении и нейропатии, подтверждаемая при проведении корреляционного анализа. В нашем исследовании обнаружено наличие умеренной отрицательной связи между показателем «физического функционирования» и выраженностью: субъективных симптомов периферической сенсомоторной нейропатии ($r = -0,31$; $p < 0,05$) и объективных симптомов периферической сенсомоторной нейропатии ($r = -0,32$; $p < 0,05$). Отрицательная связь средней силы обнаружена между показателем, отражающим ограничение жизнедеятельности, связанное с физическим состоянием и шкалами Нейропатического Симптоматического Счета ($r = -0,31$; $p < 0,05$) и Нейропатического Дисфункционального Счета ($r = -0,33$; $p < 0,05$). При анализе корреляционных взаимодействий между астеническим синдромом и показателями опросника SF-36 выявлено наличие положительной связи умеренной силы между показателем «физического функционирования» и пониженной активности ($r = 0,57$; $p < 0,05$).

Отмеченные в нашем исследовании улучшения показателей, характеризующих астенический синдром, качество жизни и течение периферической сенсомоторной нейропатии могут быть связаны с влиянием мельдония на энергетические процессы в клетках с последующим увеличением синтеза АТФ (что связано с основным механизмом действия препарата), а также улучшением кровоснабжения нервной ткани, за счет уменьшения эндотелиальной дисфункции [11]. В ряде работ [4, 6, 17—20] отмечен антиастенический эффект мельдония у пациентов при соматических заболеваниях, среди которых были артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, деформирующий остеоартроз. Дополнительный прием данного препарата в этих исследованиях способствовал не только более выраженному снижению интенсивности болевого синдрома, регрессии проявлений астении, тревоги и депрессии, но и приводил к улучшению показателей качества жизни. Антиастеническое действие мельдония можно объяснить его воздействием на центральные структуры головного мозга. Доказано положительное влияние препарата

Таблица 2

Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 у больных СД типа 2 при лечении мельдонием ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа ($n = 35$)			Контрольная группа ($n = 35$)		
	исходно	через 12 недель	Δ , %	исходно	через 12 недель	Δ , %
Физическое функционирование	$37,70 \pm 3,01$	$58,90 \pm 3,67^{***}$	$56,2^{####}$	$39,30 \pm 2,72$	$47,00 \pm 2,96$	19,6
Ролевое функционирование	$26,60 \pm 5,51$	$50,00 \pm 0,56^{**}$	$87,9^{####}$	$20,00 \pm 3,35$	$27,90 \pm 3,82$	39,5
Телесная боль	$31,70 \pm 3,47$	$54,20 \pm 3,09^{***}$	$70,9^{###}$	$30,50 \pm 2,75$	$44,90 \pm 2,66^{***}$	47,2
Общее здоровье	$27,00 \pm 1,48$	$39,30 \pm 1,53^{***}$	45,6	$23,10 \pm 1,33$	$32,40 \pm 1,12^{***}$	40,3
Жизненная активность	$37,10 \pm 2,78$	$54,30 \pm 2,46^{***}$	$46,4^{#}$	$30,00 \pm 1,61$	$38,90 \pm 1,79^{***}$	29,6
Социальное функционирование	$30,00 \pm 3,46$	$40,40 \pm 3,03^*$	$34,6^{###}$	$55,70 \pm 3,38$	$64,60 \pm 3,72$	16,0
Эмоциональное состояние	$37,10 \pm 6,18$	$49,50 \pm 6,52$	33,4	$32,40 \pm 5,22$	$39,90 \pm 4,37$	23,1
Психическое здоровье	$48,00 \pm 3,03$	$59,20 \pm 1,86^{**}$	23,3	$41,30 \pm 2,72$	$50,30 \pm 2,23^*$	21,8

Достоверность различий с показателями до лечения * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; достоверность различий в группе мельдония по сравнению с контрольной группой: # $p_{\text{тмф}} < 0,1$; ### $p_{\text{тмф}} < 0,05$; #### $p_{\text{тмф}} < 0,001$.

на параметры когнитивного потенциала Р 300, следствием чего является улучшение подкорковых взаимодействий [8]. В ранее проведенном исследовании [23] обнаружено, что на фоне применения мельдония происходит существенное изменение биоэлектрической активности головного мозга в виде уменьшения тета- и дельтаритмов, преобладания альфа-активности, достоверного повышения частоты альфа-ритма. Доказано стимулирующее действие мельдония на структуры центральной нервной системы посредством накопления катехоламинов в головном мозге, с последующим улучшением холинергической передачи нервных импульсов [7, 10, 15] и устранением АС. Кроме того, известно, что мельдоний способен активизировать гены, отвечающие за защиту организма от стресса. Активизация их приводит к производству дополнительного количества макроэргических соединений, которые увеличивают работоспособность и, следовательно, уменьшают астению [2]. Таким образом, нами установлено, что добавление мельдония к базисному лечению ПСН у больных СД типа 2 снижает выраженность АС, что происходит параллельно с улучшением качества жизни и уменьшением симптомов нейропатии у этой группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали благоприятное влияние мельдония при его использовании в составе комбинированной терапии у больных СД типа 2 с ПСН на выраженность симптомов астенического синдрома. Данные нашего исследования позволяют рекомендовать мельдоний в составе комплексной терапии СД типа 2 для коррекции вторичной соматогенной астении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства: Учебное пособие. 3-е издание. — М.: Медицина, 2000.
2. Афанасьев В. В., Шупика П. Л. Милдронат — лечение кардионеврологической патологии в условиях ишемии и гипоксии // Международный неврологический журнал. — 2012. — № 6 (52). — С. 25—32.
3. Бойко А. Н., Лебедева А. В., Шукин И. А. и др. Эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с постинсультной астенией // Нейрон. — 2016, Апрель. — С. 2—9.
4. Визир В. А., Березин А. Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ишемической болезни сердца // Артериальная Гипертензия. — 2012. — № 4 (24). — С. 49—54.
5. Гарганеева Н. П. Психосоциальные аспекты сахарного диабета 2-го типа: инновации профилактики // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 26 (4), вып. 2. — С. 121—125.
6. Гусев В. В. Опыт применения препарата кардионат при цереброгенной астении // Справочник поликлинического врача. — 2009. — № 10. — С. 29—30.
7. Дамулин И. В., Кононенко Е. В., Антоненко Л. М., Коберская Н. Н. Постинсультные двигательные и ког-

нитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты // Медицинские новости. — 2008. — № 1. — С. 26—30.

8. Дамулин И. В., Коберская Н. Н., Антоненко Л. М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинко-электрофизиологическое исследование // Неврологический журнал. — 2006. — № 1. — С. 45—50.

9. Зеленин К. А., Ковалев Ю. В., Трусов В. В. Тревожные расстройства у больных сахарным диабетом 2 типа // Фундаментальные исследования. — 2010. — № 7. — С. 24—31.

10. Логина И. П., Калвины И. Я. Милдронат в неврологии. — Рига, 2012. — 53 с.

11. Максимова М. Ю., Кистенев Б. А., Домашенко М. А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемических инсультах // Российский кардиологический журнал. — 2009. — № 4 (78). — С. 55—63.

12. Михайловская О. Г. Психопатологические синдромы при сахарном диабете и их диагностическое значение // Качественная клиническая практика. — 2004. — № 2. — С. 23—25.

13. Недогода С. В., Стаценко М. Е., Туркина С. В. и др. Влияние терапии Милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. — 2012. — № 11 (5). — С. 33—38.

14. Новоселова М. В., Самойлова Ю. Г., Жукова Н. Г., Тонких О. С. Анализ ассоциативных взаимосвязей клинико-метаболических, когнитивных нарушений и структурных изменений головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // В мире научных открытий. — 2014. — № 6 (54). — С. 191—202.

15. Савустьяненко А. А. Применение милдроната при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения // Международный неврологический журнал. — 2014. — № 3 (65). — С. 111—116.

16. Стаценко М. Е., Алухтин А. Ф., Полетаева Л. В. Способ лечения нейрососудистых осложнений сахарного диабета. Патент на изобретение RUS 2402325 02.02.2009.

17. Стаценко М. Е., Недогода С. В., Туркина С. В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2013. — № 9 (1). — С. 25—30.

18. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В. и др. Влияние милдроната на показатели оксидантного стресса у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической периферической (сенсомоторной) нейропатией // Терапевтический архив. — 2008. — № 80 (10). — С. 27—30.

19. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В., Полетаева Л. В. Миокардиальная цитопротекция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиций доказательной медицины? // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — № 2. — С. 9—14.

20. 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—82.

21. Суслина З. А., Танашан М. М., Румянцева С. А. и др. Коррекция астеноневритического синдрома (по материалам многоцентрового рандомизированного исследования) // Поликлиника. — 2007. — № 1. — С. 21—24.

22. Францева А. П., Карпов С. М., Белякова Н. А. и др. Состояние зрительного анализатора при использовании препарата «Тиогамма» при сахарном диабете 1 типа // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 5. — С. 164—167.

23. Хасенова Г. П., Кайшибаев Н. С., Кайшибаева Г. С. и др. Эффективность применения препарата Милдронат у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза // Международный неврологический журнал. — 2012. — № 7 (53). — С. 38—45.

24. Heim C., Wagner D., Maloney E. et al. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study // Archives of general psychiatry. — 2006. — Vol. 63, № 11. — P. 1258—1266.

25. Reid S., Chalder T., Cleare A., et al. Chronic fatigue syndrome // Clinical evidence. — 2005. — Vol. 14. — P. 1366—1378.

26. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. — The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass, 1993 — P. 18—24.

27. Young M. J., Boulton A. J. M., Macleod A. F., et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36— P. 150—154.

Контактная информация

Стаценко Михаил Евгеньевич — заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолгГМУ, д. м. н., профессор, e-mail : mestatsenko@rambler.ru