

Применение ацетилкарнитина у пациентов с диабетической полиневропатией

Профессор П.Р. Камчатнов¹, к.м.н. А.А. Кабанов¹, С.Б. Ханмурзаева², к.м.н. А.В. Чугунов¹, к.м.н. Н.Б. Ханмурзаева²

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала

РЕЗЮМЕ

Полиневропатия (ПНП) – частое осложнение сахарного диабета (СД), ассоциированное с тяжелой инвалидизацией, снижением качества жизни, повышением риска наступления летального исхода. Лечение больных с диабетической полиневропатией (ДПНП) включает коррекцию углеводного обмена, восстановление структуры и функций нервных волокон, устранение наиболее значимых симптомов заболевания. В настоящее время накоплены сведения об эффективности ацетил-L-карнитина (Карницетин®) у таких пациентов. Рассматривается его роль в обмене веществ в норме и в условиях патологии. Подробно рассматриваются эффекты от применения карнитина у пациентов с различными видами ПНП. Приведены результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализа по данной проблеме, свидетельствующие об эффективности препарата у пациентов с ДПНП. Приведенные в статье сведения дают основания рассматривать Карницетин® как препарат патогенетической и симптоматической терапии в лечении пациентов с ДПНП.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, ацетил-L-карнитин, Карницетин®, лечение.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Ханмурзаева С.Б. и др. Применение ацетилкарнитина у пациентов с диабетической полиневропатией // РМЖ. 2017. № 21. С. 1591–1594.

ABSTRACT

The use of acetylcarnitine in patients with diabetic polyneuropathy

Kamchatnov P.R.¹, Kabanov A.A.¹, Khanmurzaeva S.B.², Chugunov A.V.¹, Khanmurzaeva N.B.²

¹Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow

²Dagestan State Medical University, Makhachkala

Polyneuropathy is a frequent complication of diabetes mellitus, associated with severe disability, a decrease in the quality of the patients' life, and an increased risk of death. Treatment of patients with diabetic polyneuropathy (DPNP) includes correction of carbohydrate metabolism, restoration of the structure and functions of nerve fibers, elimination of the most significant symptoms of the disease. At present, there are data on the efficacy of the use of acetyl-L-carnitine (Carnicetine) in such patients. Information on its role in metabolism in normal and pathological conditions is considered. The effects of carnitine in patients with various types of DPNP are discussed in detail. The results of randomized clinical trials and meta-analysis on this issue are presented, indicating the effectiveness of the drug in patients with DPNP. The obtained data give grounds to consider Carnicetine as a drug, the use of which is justified in patients with DPNP as a means of pathogenetic and symptomatic therapy.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, acetyl-L-carnitine, Carnicetine, treatment.

For citation: Kamchatnov P.R., Kabanov A.A., Khanmurzaeva S.B. et al. The use of acetylcarnitine in patients with diabetic polyneuropathy // RMJ. 2017. № 21. P. 1591–1594.

Сахарный диабет (СД) является исключительно распространенным неинфекционным заболеванием, связанным с высокой инвалидизацией и летальностью. Наиболее частым осложнением СД является поражение периферической нервной системы с развитием диабетической полиневропатии (ДПНП). Считается, что именно СД – одна из наиболее частых причин полиневропатий (ПНП) в странах Евросоюза и Северной Америки, в то время как в других регионах основными причинами поражения периферической нервной системы выступают дефицит витаминов группы В и избыточное потребление алкоголя. Как свидетельствуют результаты проведенного в Утрехте (Нидерланды) исследования, в регионе с населением более 1 млн 220 тыс. человек заболеваемость ПНП составила 97 случаев на 100 тыс. населения в год, при этом каждый 3-й случай был связан с

СД [1]. Установлено, что длительность и тяжесть течения СД в значительной степени определяют вероятность развития ДПНП, которая выявляется у 5–10% пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, по мере прогрессирования заболевания частота ее достигает 30–60% [2].

Основными направлениями предупреждения развития и прогрессирования ДПНП являются устранение гипергликемии и сопутствующих метаболических расстройств, предупреждение осложнений СД. Результаты проспективных исследований позволяют констатировать, что адекватный контроль концентрации глюкозы в крови может отсрочить развитие невропатии и сделать ее течение менее тяжелым. Сама по себе коррекция углеводного обмена не в состоянии предупредить развитие поражений периферической нервной системы у большинства пациентов с СД. Ее эффективность в особенности невысока при уже сфор-

мировавшейся ДПНП, в связи с чем требуется выбор других путей для предупреждения прогрессирования осложнений и лечения таких пациентов. Серьезной терапевтической проблемой является купирование болевого синдрома, резко снижающего качество жизни пациентов с ДПНП, требующего назначения специфической терапии, которая нередко оказывается ассоциированной с развитием нежелательных побочных эффектов. В связи с этим интерес представляет поиск новых подходов к лечению пациентов с ДПНП с применением препаратов, обладающих воздействием как на обмен веществ в нервной ткани, так и оказывающих симптоматическое действие, в частности уменьшающих интенсивность болевого синдрома. Интерес вызывает применение с этой целью препаратов карнитина, что в настоящее время широко обсуждается в специальной литературе.

Свойства карнитина

Левовращающий изомер карнитина – L-карнитин является одним из необходимых компонентов метаболизма человека. В организм млекопитающих карнитин поступает в основном с пищевыми продуктами (наибольшее его количество содержится в красном мясе и мясных субпродуктах), меньшее его количество синтезируется непосредственно в тканях из лизина и метионина. Карнитин представляет собой эссенциальный субстрат для карнитинпальмитоил-трансферазы-1, которая обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. Свойство карнитина утилизировать жирные кислоты в качестве субстрата для энергетического метаболизма широко используется в разных областях медицины, в частности для коррекции избыточной массы тела, в комплексе мероприятий по увеличению мышечной массы, при лечении целого ряда заболеваний. Начиная с 1980-х годов неоднократно проводились исследования, которые показали, что систематическое применение карнитина оказывает существенное влияние на разные компоненты обмена веществ в организме. В частности, экспериментальные исследования продемонстрировали, что систематическое применение карнитина у животных обеспечивает стойкое снижение концентрации липидов в сыворотке крови, а также в паренхиме печени [3].

Несомненный интерес представляют результаты исследований, посвященных влиянию карнитина на метаболизм глюкозы. Было показано, что его введение в организм больных СД обеспечивает повышение чувствительности к инсулину, соответственно снижая резистентность к нему [4]. Более того, было установлено, что регулярное потребление с пищей карнитина обеспечивает снижение концентрации глюкозы, определяемой в периферической крови натощак, при том что одновременно регистрировалось некоторое повышение концентрации триацилглицерола [5]. Также интерес представляют результаты экспериментального исследования, посвященного изучению возможности использования L-карнитина у животных с ожирением и экспериментальным СД [6]. Оказалось, что введение этого препарата обеспечивает уменьшение концентрации глюкозы в крови, повышение чувствительности к инсулину, а также более высокую утилизацию в митохондриях свободных жирных кислот.

Установлено, что непосредственно карнитин и один из его основных активных метаболитов – ацетил-L-карнитин (АЛК) принимают активное участие в функционировании

центральной и периферической нервной системы [7]. В частности, помимо энергетического обмена, они участвуют в синтезе ацетилхолина, поставляя в систему синтеза нейротрансмиттера большое количество ацетильных оснований. Кроме того, карнитин является неотъемлемым компонентом системы образования миелиновой оболочки нервных волокон [8]. В данной ситуации он обеспечивает синтез достаточного количества фосфолипидов, которые представляют собой структурные элементы клеточных мембран. В условиях эксперимента установлено, что введение в организм животных АЛК повышает концентрацию артемина, обеспечивая тем самым повышение экспрессии фактора роста нервов (NGF) [9]. В настоящее время установлено, что артемин относится к семейству нейротрофических факторов, вырабатываемых в глиальных клетках [10]. Свои защитные эффекты реализует в отношении разных типов нейронов как за счет собственного нейротрофического действия, так и вследствие активации других систем, обеспечивающих функционирование нервных клеток [11]. Кроме того, в естественных условиях АЛК повышает эффективность функционирования собственной антиоксидантной системы клеток [12], ограничивает проницаемость сосудистой стенки для белков [13], обеспечивает долгосрочную потенциацию пресинаптических mGlu2-рецепторов [14]. Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что АЛК обладает нейропротективным и нейротрофическим эффектами.

Кроме того, установлено, что препарат оказывает непосредственно и анальгетический эффект в условиях поражения периферической нервной системы [15]. Уменьшение болевых ощущений при назначении АЛК было зарегистрировано у пациентов с разными формами ПНП [16]. Помимо участия в многочисленных метаболических процессах, АЛК способен оказывать холиномиметический эффект вследствие схожести с молекулой ацетилхолина [17]. Имеются данные о том, что противоболевое действие АЛК может быть в значительной степени связано именно с активацией холинергической нейротрансмиссии, обеспечивающей повышение порога для болевых раздражителей [18]. Данный эффект может быть опосредован повышением экспрессии продуктов гена GRM2 [19]. Таким образом, АЛК является важным элементом метаболических систем, регулирующих липидный и углеводный обмен при СД. Обоснованно предположить, что обеспечение организма больного АЛК способно облегчить течение заболевания или устранить некоторые из присущих ему проявлений. Вместе с тем установлено, что у пациентов, страдающих СД, наблюдается дефицит АЛК. Оказалось, что снижение его концентрации наблюдается не только в крови, но и непосредственно в периферических нервах [20]. Соответственно было высказано предположение о целесообразности применения АЛК у таких больных с целью восстановления структуры и функции нервной системы.

Данные исследований

Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что многообразные биохимические и физиологические эффекты АЛК дают основания рассматривать его в качестве перспективного средства для восстановления структуры и функции периферического нервного волокна и устранения наиболее значимых для пациента с ПНП симптомов, в частности невропатической боли [21, 22]. Разнообразные метаболические эффекты АЛК, реализующиеся в нервной ткани,

дают основание предполагать возможности его применения при разнообразных по своим морфологическим характеристикам и клиническим проявлениям синдромах поражения периферической нервной системы. Учитывая характер воздействий, оказываемых препаратом на обменные процессы в организме, перспективным представляется изучение его применения у пациентов с ДПНП.

В одно из масштабных исследований, посвященных изучению эффективности АЛК при ДПНП, были включены 333 пациента [23]. В соответствии с дизайном исследования больные основной группы на протяжении 10 дней получали по 1 г АЛК внутримышечно, в последующем на протяжении 355 дней они ежедневно получали перорально по 2 г АЛК; пациенты группы сравнения на протяжении 1 года с момента включения в исследование получали плацебо. Больные обеих групп получали базовую нормогликемическую и симптоматическую терапию. Оказалось, что через 12 мес. терапии у пациентов основной группы имело место снижение интенсивности болевого синдрома (по визуальной аналоговой шкале) на 39% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$), в то время как в группе сравнения снижение интенсивности боли составило только 8%. Клиническое улучшение сопровождалось восстановлением функционального состояния периферических нервов, о чем свидетельствовало нарастание скорости проведения импульса по двигательным волокнам икроножного нерва и чувствительным волокнам локтевого нерва (прирост составил 7,0 и 2,9 м/с соответственно). Существенного изменения скорости проведения по указанным нервам в группе сравнения не зарегистрировано. В последующем исследовании клиническая эффективность применения АЛК при лечении пациентов с ДПНП была подтверждена результатами не только электрофизиологического исследования, но и гистологического исследования периферических нервов [24]. Авторы установили, что проведенное лечение сопровождалось нарастанием скорости проведения импульса по периферическим нервам и их регенерацией, о чем свидетельствовали результаты микроскопического исследования икроножного нерва.

ДПНП представляет собой сложный патогенетический процесс, особенности развития и прогрессирования которого определяются выраженностью и характером течения основного заболевания – СД, генетическими особенностями пациента, сопутствующими факторами, способными как инициировать раннее развитие заболевания, так и сделать его течение более мягким, и пр. Как правило, эффективность лечения может быть обеспечена одновременным воздействием на разные звенья патогенетического процесса, в связи с чем важным требованием к назначаемым лекарственным препаратам являются обеспечение низкого риска лекарственных взаимодействий и возможность применения в условиях комбинированной терапии.

Опубликованы результаты исследований сравнительной оценки эффективности АЛК и других препаратов, широко применяемых для лечения пациентов с ДПНП. В ходе двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования проводилось сравнение эффективности АЛК и препарата витамина B_{12} – метилкобаламина [25]. Всего в исследование были включены 232 пациента, рандомизированных в 2 группы: 1-ю составили 117 больных, получавших АЛК по 500 мг 2 р./сут, 2-ю – 115 пациентов, получавших метилкобаламин по 0,5 мг 2 р./сут. Длительность исследования составила 24 нед., полностью его закончили

Карницетин®

ацетилкарнитин



**Энергетическая
реанимация
клеток**

- Увеличивает образование энергии (АТФ) в митохондриях нервных клеток
- Улучшает регенерацию нервных волокон
- Повышает скорость проведения и амплитуду нервного импульса
- Снижает выраженность болевого синдрома



Per. № ЛСР-000167/08



88% включенных пациентов, что свидетельствует о хорошей переносимости препаратов и низкой частоте отказов от лечения. При анализе полученных результатов было установлено, что группы не различались между собой по таким показателям, как уменьшение выраженности проявлений невропатического болевого синдрома (в 1-й группе снижение с 2,35 до 2,11 балла, $p < 0,0001$, во 2-й – с 2,48 до 2,11 балла, $p < 0,0001$; различия между группами не достоверны), снижение степени ограничений в повседневной жизни, связанных с болью (увеличение показателей активности с 1,66 до 1,90 в 1-й группе, $p < 0,0001$, и с 1,35 до 1,65 – во 2-й, $p < 0,0001$; различия между группами не достоверны), динамика выраженности нейропсихологических нарушений в процессе лечения. Авторы констатировали достаточно высокую эффективность АЛК при лечении пациентов с ДПНП и его хорошую переносимость. Анализируя ограничения результатов проведенного исследования, авторы, во-первых, отметили его относительную краткосрочность (24 нед.), что не позволяет оценить эффективность длительных курсов терапии, а также отсроченные результаты лечения и его влияние на отдаленный прогноз заболевания. Во-вторых, даже принимая во внимание высокую биодоступность препарата при его пероральном приеме, следует иметь в виду, что эффективность его парентерального применения может быть иной. По мнению авторов, последующие исследования смогут ответить на нерешенные вопросы и позволят выработать оптимальную тактику применения препарата у больных с ДПНП.

Результаты метаанализа и систематизированного обзора целого ряда исследований эффективности АЛК у пациентов с разными по своему происхождению ПНП, сопровождающимися невропатическим болевым синдромом, были опубликованы в 2015 г. [26]. В соответствии с критериями проведения для анализа были отобраны 3 рандомизированных клинических контролируемых исследования, в которые были включены пациенты с ДПНП, и 1, в которое были включены больные с ПНП, обусловленной применением антиретровирусных препаратов; в общей сложности исследование охватило 523 наблюдения. Результаты анализа показали, что применение АЛК сопровождалось умеренным уменьшением интенсивности болевого синдрома, оцениваемого по визуальной аналоговой шкале, которое, однако, носило достоверный характер по сравнению с группами, получавшими плацебо (95% доверительный интервал (ДИ) 0,68–1,72, $p < 0,00001$). Различия носили достоверный характер независимо от способа введения препарата (перорально или парентерально). Более выраженный эффект купирования болевого синдрома был зарегистрирован у пациентов, страдающих ДПНП (95% ДИ 1,06–1,87, $p < 0,00001$), по сравнению с пациентами с ПНП другой этиологии (95% ДИ 0,01–1,43, $p = 0,05$). Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано.

В текущем году были опубликованы результаты очередного систематизированного обзора и метаанализа, в который были включены результаты уже 3-х законченных к этому времени рандомизированных клинических исследований и 3-х наблюдательных исследований, посвященных оценке влияния АЛК на клинические характеристики ДПНП в первую очередь – интенсивность и характер болевого синдрома [27]. Кроме того, были проанализированы результаты 2-х исследований, проведенных с использованием электрофизиологического контроля результатов лечения (электромиография). Всего в эти исследования, удовлетворяющие

задачам метаанализа по своей мощности и качеству, были включены 711 пациентов. Результаты метаанализа также показали, что клинический положительный эффект, в первую очередь в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома, сопровождался значительным улучшением со стороны электрофизиологических показателей. На фоне проводимой терапии возрастала скорость проведения импульса, а также амплитуда М-ответа, что может свидетельствовать о процессах восстановления как при демиелинизирующем, так и при аксональном типе поражения. Нормализация показателей была зарегистрирована как на верхних, так и на нижних конечностях. Анализируя полученные результаты, авторы приходят к выводу о том, что положительный эффект препарата при разных вариантах ДПНП может быть обусловлен не только его положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обмена, но и улучшением трофического обеспечения нейронов за счет повышения экспрессии трофических факторов. Указанное предположение, по мнению авторов, убедительно подтверждается результатами проведенных ранее исследований [9, 16]. Важным итогом метаанализа явилась констатация хорошей переносимости препаратов АЛК в использованных дозировках, отсутствие значимых нежелательных побочных эффектов, а также отсутствие зарегистрированных случаев лекарственного взаимодействия.

Следует отметить, что эффективность АЛК не ограничивается лечением пациентов с ДПНП, имеются сведения о его успешном применении у больных с поражением периферической нервной системы другой этиологии. Так, продемонстрирован положительный результат применения АЛК у пациентов с полиневропатией, обусловленной приемом цитостатических препаратов [28], а также у больных с ВИЧ-ассоциированной ПНП [29, 30]. Эффективность АЛК у таких больных существенно не отличалась от таковой других препаратов, применяемых для лечения пациентов с ПНП (витамин Е, метилкобаламин и пр.). Кроме того, важно, что эффективность сохранялась в условиях длительно проводимой терапии. Результаты этих исследований имеют значительную ценность, т. к. свидетельствуют об эффективности применения АЛК у больных с разными механизмами поражения нервных волокон (аксонопатия, демиелинизация, их сочетание), что, после проведения соответствующих масштабных рандомизированных исследований, может явиться основанием для расширения показаний к применению препарата. Дальнейшие исследования смогут ответить на вопрос об оптимальных суточных дозах АЛК у пациентов с ДПНП. Выбор того или иного режима дозирования будет зависеть не только от эффективности, но и от переносимости лечения, а также сроков предполагаемой терапии. Кроме того, требуют уточнения режимы лечения в зависимости от наличия или отсутствия коморбидных состояний (поражение органов-мишеней при СД, аутоиммунные заболевания, избыточное потребление алкоголя), а также от характера проводимой терапии по поводу основного заболевания. Вместе с тем приведенные сведения дают основания рассматривать Карниветин® как препарат патогенетической и симптоматической терапии в лечении пациентов с ДПНП.

Статья впервые опубликована в Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 2. С. 182–186.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>