

# Эффективность применения ипидакрина у пациентов с диабетической полиневропатией

Камчатнов П.Р.<sup>1</sup>, Баранцевич Е.Р.<sup>2</sup>, Чугунов А.В.<sup>1</sup>, Кабанов А.А.<sup>1</sup>, Абусуева Б.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ФБГОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала

<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8;

<sup>3</sup>Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1

Поражение периферической нервной системы у больных сахарным диабетом 2-го типа — тяжелое осложнение, ассоциированное со снижением качества жизни, развитием инвалидизации и наступлением летального исхода. Наиболее опасной в отношении прогноза является вегетативная диабетическая полиневропатия (ДПН).

**Цель исследования** — изучение эффективности применения препарата ипидакрина (Ипигрикс) у больных с ДПН.

**Пациенты и методы.** Наблюдались 49 пациентов с ДПН, которые были распределены в три группы. Больные 1-й группы (n=16) получали перорально ипидакрин по 20 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней; пациенты 2-й группы (n=17) 15 дней получали ипидакрин по 15 мг 1 раз в день внутримышечно, далее — по 20 мг 3 раза в сутки перорально до 2 мес; больные 3-й группы (n=16) получали только базисную терапию. Оценивали клиническое состояние, выраженность болевого синдрома по Шкале неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS), вегетативные пробы, переносимость лечения.

**Результаты и обсуждение.** Показана эффективность проводимой терапии в отношении уменьшения выраженности невропатического болевого синдрома, а также нормализации результатов выполнения вегетативных проб. У больных 1-й группы сумма баллов по шкале NSS снизилась на 37% ( $p<0,05$ ) к 60-му дню лечения. У больных 2-й группы сумма баллов по шкале NSS уменьшилась на 22% к 30-му дню ( $p<0,05$ ) и на 35% ( $p<0,05$ ) к 60-му дню лечения. Выраженный положительный эффект по показателям вегетативных проб отмечен на 60-й день лечения в 1-й и 2-й группах больных. Не наблюдалось нежелательных явлений в период лечения ни у одного из пациентов 1-й и 2-й групп. В группе сравнения не наблюдалось существенных изменений баллов по шкале NSS и показателей вегетативных проб.

**Заключение.** Отмечена эффективность препарата ипидакрина (Ипигрикс) у пациентов с болевыми и вегетативными проявлениями ДПН.

**Ключевые слова:** диабетическая вегетативная невропатия; кардиальная вегетативная невропатия; вариабельность сердечного ритма; диагностика; лечение; ипидакрин; Ипигрикс.

**Контакты:** Павел Рудольфович Камчатнов; [pavkam7@gmail.com](mailto:pavkam7@gmail.com)

**Для ссылки:** Камчатнов ПР, Баранцевич ЕР, Чугунов АВ и др. Эффективность применения ипидакрина у пациентов с диабетической полиневропатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-38-43

## The efficacy of ipidacrine in patients with diabetic polyneuropathy

Kamchatnov P.R.<sup>1</sup>, Barantsevich E.R.<sup>2</sup>, Chugunov A.V.<sup>1</sup>, Kabanov A.A.<sup>1</sup>, Abusueva B.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

<sup>3</sup>Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Makhachkala

<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>6-8, Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia; <sup>3</sup>1, Lenin Sq., Makhachkala, Russia

Peripheral nervous system involvement in patients with type 2 diabetes mellitus is a severe complication associated with a decrease in the quality of life, the development of disability and lethal outcomes. The most negative in terms of prognosis is autonomic diabetic polyneuropathy (DPN).

**Objective:** to study the effectiveness of the drug ipidacrine (Ipigrix) in patients with DPN.

**Patients and methods.** 49 patients with DPN were observed, they were divided into three groups. Patients of the 1<sup>st</sup> group (n=16) received ipidacrine 20 mg orally 3 times a day for 60 days, patients of the 2<sup>nd</sup> group (n=17) received ipidacrine 15 mg 1 time per day intramuscularly for 15 days, then — 20 mg 3 times a day orally up to 2 months; patients of the 3<sup>rd</sup> group (n=16) received only basic therapy. The clinical condition, severity of pain syndrome according to the Neurological Symptoms Score (NSS), vegetative tests, and treatment tolerance were assessed.

**Results and discussion.** The therapy was effective in terms of reducing the severity of neuropathic pain syndrome, as well as normalizing the results of vegetative tests. In patients of the 1<sup>st</sup> group, the total scores on the NSS scale decreased by 37% ( $p<0.05$ ) by the 60<sup>th</sup> day of treatment. In patients of the 2<sup>nd</sup> group, the total scores on the NSS scale decreased by 22% by the 30<sup>th</sup> day ( $p<0.05$ ) and by 35% ( $p<0.05$ ) by the 60<sup>th</sup> day of treatment. A pronounced positive effect in terms of vegetative tests was noted on the 60<sup>th</sup> day of treatment in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups of patients. No adverse events were observed during the treatment period in any of patients of the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> groups. In the comparison group, there were no significant changes in scores on the NSS scale and indicators of vegetative samples.

**Conclusion.** The effectiveness of the drug ipidacrine (Ipigrix) in patients with pain and vegetative manifestations of DPN was noted.

**Keywords:** *diabetic autonomic neuropathy; cardiac autonomic neuropathy; heart rate variability; diagnostics; treatment; ipidacrine; Ipigrix.*

**Contact:** *Pavel Rudolfovich Kamchatnov; pavkam7@gmail.com*

**For reference:** *Kamchatnov PR, Barantsevich ER, Chugunov AV, et al. The efficacy ipidacrine in patients with diabetic polyneuropathy. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(3):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-38-43*

На протяжении последних десятилетий регистрируется значительное увеличение числа больных сахарным диабетом (СД), в первую очередь — СД 2-го типа. Предполагается, что рост заболеваемости в значительной степени связан с нерациональной диетой с избыточным потреблением высококалорийных пищевых продуктов и легкоусвояемых углеводов, систематическим воздействием стрессовых факторов, воздействием окружающей среды, недостаточностью физических нагрузок [1, 2]. Наиболее распространенным в настоящее время является СД 2-го типа; ожидается, что к 2045 г. в мире будет проживать порядка 629 млн больных с этим тяжелым заболеванием [3]. Следует принимать во внимание и растущую настороженность как населения в целом, так и медицинской общественности в отношении СД, совершенствование методов ранней диагностики заболевания, что обуславливает повышение эффективности его выявления, в частности, на ранних стадиях развития и, тем самым, увеличение числа зарегистрированных больных. Важно также, что повышение качества диагностики и появление возможности раннего выявления СД создают условия для проведения адекватной терапии заболевания и предупреждения возможных его осложнений.

СД 2-го типа приводит к многочисленным осложнениям со стороны внутренних органов, сердечно-сосудистой системы, периферической (ПНС) и центральной нервной системы. Одним из наиболее частых осложнений СД 2-го типа является поражение периферических нервов — диабетическая полиневропатия (ДПН). Считается, что клинические проявления ДПН и других форм поражения ПНС в течение жизни развиваются примерно у 45% больных СД 2-го типа и у 55–59% пациентов с СД 1-го типа [4]. Исследования, проведенные с использованием электрофизиологических методов диагностики, позволили установить еще большую распространенность субклинических форм поражения периферических нервов при СД 2-го типа [5]. Считается, что распространенность невропатий достигает 8% среди пациентов с впервые выявленным СД и составляет более 50% среди всех больных с различными формами СД [6, 7].

На сегодняшний день хорошо изучена проблема болевой ДПН, так как наличие болевого синдрома и сопровождающих его других чувствительных нарушений является веским поводом для обращения за медицинской помощью, что обеспечивает относительно раннее выявление данного осложнения СД 2-го типа. Своевременное выявление вегетативной ДПН является более сложной проблемой: нередко заболевание диагностируется с опозданием, в связи с чем проводимое лечение оказывается недостаточно эффективным. Более того, вегетативная ДПН может развиваться до того, как будет диагностирован сам СД 2-го типа, что рассматривается как предиабетическая полиневропатия. При этом поражение вегетативной нервной системы у больных СД 2-го типа ассоциировано с тяжелыми локальными трофическими расстройствами, в частности, с формированием диабетической стопы, снижением качества жизни пациентов, повышением леталь-

ности [8]. Особую опасность представляет сердечная вегетативная ДПН, проявляющаяся в первую очередь нарушениями сердечного ритма, нестабильностью системного артериального давления и ассоциированная с высоким риском наступления внезапной смерти [9–11].

Поражение вегетативной нервной системы при СД развивается в соответствии с принципом раннего страдания «длинных проводников», при котором наиболее уязвимыми оказываются самые длинные нервные стволы [12]. Наиболее длинные проводящие нервные волокна заложены в блуждающем нерве, обеспечивающем 3/4 парасимпатической иннервации различных органов, что полностью объясняет феномен их парасимпатической денервации, который наблюдается при поражении этого нерва [13].

На протяжении достаточно длительного периода времени у больного наблюдаются признаки преобладания симпатической нервной системы в виде тахикардии покоя, отсутствия реакции на физическую нагрузку, плохой переносимости нагрузок, артериальной гипертензии, высокого риска развития тахикардий. Только в последующем, по мере нарастания патологического процесса и вовлечения в него более коротких симпатических нервных волокон, развивается тяжелая дисрегуляция вегетативного обеспечения внутренних органов и выполняемых ими функций.

Для оценки состояния вегетативной иннервации в клинической практике широко применяются регистрация изменений частоты сердечных сокращений и артериального давления в ответ на функциональные нагрузки (гиперпноэ, пробы с орто- и клиностазом), проведение проб Вальсальвы и Ашнера–Даньини [14]. Технически более трудоемким, но более точным является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) при его длительной (12–24 ч) регистрации [15]. Вместе с тем продемонстрирована возможность кратковременной, на протяжении 5 мин, регистрации сердечного ритма с последующей его оценкой при помощи соответствующего математического аппарата [16]. Применение данного метода позволяет получить надежные результаты при относительно меньших, по сравнению с 24-часовым холтеровским мониторированием, материальных и временных затратах.

Для лечения пациентов с вегетативной (автономной) ДПН рассматривается применение витаминов группы В, препаратов альфа-липоевой кислоты, нейротрофических факторов [17–20]. Принимая во внимание, что основным медиатором парасимпатической нервной системы является ацетилхолин, вполне обоснованно изучение возможности применения холиномиметиков, в частности ипидакрина (Ипигрикса), для лечения пациентов с вегетативной ДПН. Эффективность препарата на сегодняшний день продемонстрирована в ряде клинических исследований у пациентов с заболеваниями ПНС [21, 22].

**Цель исследования** — изучение эффективности применения ипидакрина и его влияния на выраженность проявлений у больных с ДПН.

**Пациенты и методы.** Проведено открытое проспективное сравнительное исследование. Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

**Критерии включения** в исследование: возраст от 18 до 70 лет; СД 2-го типа с давностью установления диагноза  $\geq 12$  мес; прием сахароснижающих лекарственных препаратов; наличие невропатического болевого синдрома и/или парестезий, а также других проявлений обусловленного СД 2-го типа поражения ПНС, снижающего качество жизни больного. **Критерии не включения** в исследование: беременность и период кормления; прием альфа- или бета-адреноблокаторов; одновременный прием препаратов витаминов группы В или тиоктовой кислоты; применение противоэпилептических препаратов или антидепрессантов; нарушения сердечной проводимости; выраженная брадикардия; нестабильная стенокардия / острый коронарный синдром; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; декомпенсированная почечная, печеночная или сердечная недостаточность; непереносимость препарата Ипирикс или отдельных компонентов его лекарственной формы.

Наблюдавшиеся больные были распределены в три группы: пациенты 1-й группы ( $n=16$ ) получали перорально Ипирикс по 20 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней; пациенты 2-й группы ( $n=17$ ) на протяжении 15 дней получали Ипирикс по 15 мг 1 раз в день внутримышечно, далее — по 20 мг 3 раза в сутки перорально до 2 мес. Пациенты 3-й группы (группа сравнения;  $n=16$ ) получали базисную терапию без включения препаратов ипидакрина и других обратимых ингибиторов холинэстеразы.

Изначально в исследование были включены 54 пациента — по 18 в каждой из групп. По причинам, не связанным с переносимостью проводимой терапии (беременность, переезд на другое место жительства, госпитализация вследствие различных медицинских показаний), досрочно прекратили исследование пять пациентов, в связи с этим окончательно анализу подвергнуты результаты наблюдения за 49 больными. Группы сопоставимы между собой по основным демографическим и клиническим показателям

(табл. 1). Все пациенты получали пероральную сахароснижающую терапию, а также лекарственные препараты, назначенные по поводу имеющихся соматических заболеваний.

Для оценки выраженности болевого невропатического синдрома использовали Шкалу неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS), позволяющую количественно измерить выраженность основных сенсорных феноменов ДПН (боль, жжение, онемение, парестезии) на протяжении последних 24 ч [23].

Для диагностики кардиальной вегетативной невропатии проводился комплекс стандартных тестов Эвинга, позволяющих оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и выявить нарушения ее вегетативной регуляции. Тестирование включало пробу Вальсальвы, тест с форсированным глубоким дыханием, ортостатическую пробу, при которой регистрировались изменения частоты сердечных сокращений и артериального давления, тест 30/15 и пробу с изометрической динамометрией [14, 24]. Результаты выполнения каждого теста оценивали полуколичественно: за 0 баллов принимали нормальный результат, за 1 балл — пограничный/сомнительный результат, за 2 балла — патологический результат. Патологический результат выполнения двух и более тестов или сумма баллов выполнения всех тестов  $>4$  расценивались как нарушение вегетативной регуляции деятельности сердца. По результатам проведенного тестирования у всех пациентов имели место признаки кардиальной вегетативной невропатии.

Оценка состояния вегетативной нервной системы проводилась на основании результатов анализа показателей ВСП. Оценивали показатели спектральной плотности мощности временной последовательности интервалов  $R-R$  с использованием быстрого преобразования Фурье. Рассчитывались следующие показатели: HF (высокочастотные волны, диапазон — 0,15–0,40 Гц; характеризует кардиоингибиторную парасимпатическую активность), LF (низкочастотные волны, диапазон — 0,04–0,15 Гц; характеризует кардиостимулирующую симпатическую активность), VLF (волны очень низкой частоты, диапазон — 0,00–0,04 Гц; характеризует активность надсегментарных центров вегетативной регуляции), LF/HF (отношение LF и HF; отражает соотношение активности парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы), TP (общая мощность спектра; характеризует суммарный эффект, обусловленный воздействиями на сердечный ритм различных уровней вегетативной регуляции). Для оценки ВСП применяли анализ 5-минутных фрагментов ритмограмм. Исследование проводили при помощи программно-аппаратного комплекса «КАД-03».

**Статистическая обработка** полученных результатов производилась с помощью программного пакета SPSS 21.0. Количественные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), качественные — в виде абсолютного значения и частоты,  $n$  (%). Значимость различий количественных показателей с нормальным распределением оцени-

вали с помощью критерия Манна-Уитни. Для оценки различий частотных показателей использовали критерий Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики наблюдавшихся больных

Table 1. Main clinical and demographic characteristics of observed patients

| Показатели                                  | 1-я группа<br>( $n=16$ ) | 2-я группа<br>( $n=17$ ) | 3-я группа<br>( $n=16$ ) |
|---------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Возраст, годы, $M \pm SD$                   | 54,3 $\pm$ 7,4           | 56,9 $\pm$ 8,1           | 50,6 $\pm$ 7,8           |
| Мужчины/женщины, $n$ (%)                    | 7 (43,8) /<br>9 (56,2)   | 7 (41,2) /<br>10 (58,8)  | 8 (50,0) /<br>8 (50,0)   |
| Длительность СД 2-го типа, годы, $M \pm SD$ | 7,3 $\pm$ 1,8            | 6,4 $\pm$ 1,5            | 6,9 $\pm$ 1,7            |
| Артериальная гипертензия, $n$ (%)           | 8 (50,0)                 | 7 (41,2)                 | 7 (43,8)                 |
| Ишемическая болезнь сердца, $n$ (%)         | 5 (31,3)                 | 7 (41,2)                 | 6 (37,5)                 |
| Дислипопroteinемия, $n$ (%)                 | 9 (56,2)                 | 10 (58,8)                | 10 (62,5)                |
| Избыточная масса тела, $n$ (%)              | 8 (50,0)                 | 8 (47,1)                 | 9 (56,3)                 |

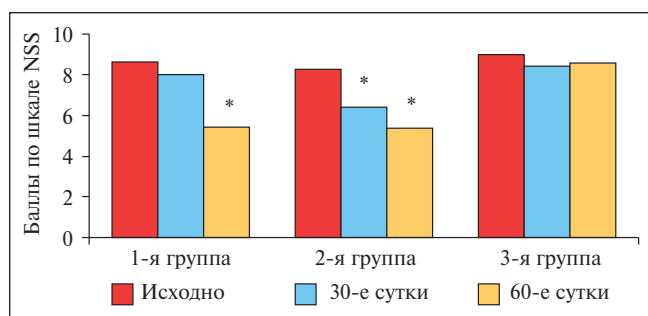
вали на основании t-критерия Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Исходно клинические проявления невропатического болевого синдрома существенно не различались у больных трех групп (рис. 1). На фоне проводимого лечения у больных 1-й группы имело место снижение его интенсивности к 30-м суткам, о чем свидетельствовало уменьшение значений по шкале NSS которое, однако, не носило статистически значимого характера. При исследовании на 60-е сутки значения данного показателя уменьшались на 37% по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ). У больных 2-й группы при исследовании на 30-е сутки регистрировалось уменьшение значений по шкале NSS (на 22%;  $p < 0,05$ ), которые оказались ниже, чем у пациентов 1-й группы, однако различия не носили статистически значимого характера. При обследовании на 60-е сутки у больных 2-й группы имело место дальнейшее снижение значений по шкале NSS (на 35% по сравнению с исходным уровнем;  $p < 0,05$ ), при этом различия между 1-й и 2-й группами отсутствовали. У больных 3-й группы значения по шкале NSS оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения. При исследовании на 30-е сутки указанный показатель был статистически значимо выше по сравнению с пациентами 2-й группы ( $p < 0,05$ ), на 60-е сутки он был значимо выше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп ( $p < 0,05$  для обоих сравнений).

Исходные показатели спектрального анализа ВСР у пациентов трех групп не различались (табл. 2). При обследовании на 30-е сутки у пациентов 1-й группы имело место незначительное увеличение значений абсолютных показателей TP, VLF и LF. Наряду с этим у больных 1-й группы наблюдалось уменьшение значений отношения LF/HF, также не носившее статистически значимого характера ( $p > 0,05$ ). При исследовании на 60-е сутки у больных 1-й группы имел место достоверный прирост по сравнению с исходным уровнем значений TP (на 20%;  $p < 0,05$ ), HF (на 18,6%;  $p < 0,05$ ) и  $HF_{\text{норм}}$  (на 15,8%;  $p < 0,05$ ), при этом уменьшалась величина отношения LF/HF (на 28%;  $p < 0,05$ ). Значения указанных показателей на 60-е сутки достоверно отличались от таковых, зарегистрированных у пациентов 3-й группы ( $p < 0,05$  для всех показателей).

У больных 2-й группы имела место более выраженная динамика на 30-е сутки, которая проявлялась в виде увеличения значений TP (на 19,2%;  $p < 0,05$ ), HF (на 23,2%;  $p < 0,05$ ),  $HF_{\text{норм}}$  (на 18,6%;  $p < 0,05$ ) и снижения отношения LF/HF (на 31,4%;  $p < 0,05$ ). Указанные результаты не носили статистически значимых отличий от 1-й группы, однако достоверно отличались от показателей в 3-й группе. При обследовании на 60-е сутки у больных 2-й группы регистрирова-

лась дальнейшая динамика, носившая статистически значимый характер по сравнению с исходным уровнем в виде увеличения TP (на 25,4%;  $p < 0,05$ ), HF (на 27,3%;  $p < 0,05$ ),  $HF_{\text{норм}}$  (на 21,1%;  $p < 0,05$ ) и снижения отношения LF/HF (на 36,8%;  $p < 0,05$ ). Динамика остальных показателей на 60-е сутки не носила статистически значимого характера по сравнению с исходным уровнем. Значения показателей абсолютной и относительной мощности низкочастотного спектра у больных 2-й группы при обследовании на 60-е сутки оказались значительно выше, чем у пациентов 3-й группы ( $p < 0,05$ ). Значимых различий показателей оценки ВСР у больных 1-й и 2-й групп на 60-е сутки выявлено не было.



**Рис. 1.** Динамика значений по шкале NSS у обследованных больных, баллы. \* —  $p < 0,05$

**Fig. 1.** Dynamics of NSS values in the examined patients, points. \* —  $p < 0,05$

Таблица 2.

Показатели спектрального анализа ВСР у обследованных больных,  $M \pm SD$

Table 2.

Parameters of spectral analysis of heart rate variability in examined patients,  $M \pm SD$

| Показатель              | Период исследования | 1-я группа                | 2-я группа                               | 3-я группа   |
|-------------------------|---------------------|---------------------------|------------------------------------------|--------------|
| TP, мс <sup>2</sup>     | До лечения          | 1098,8±103,6              | 1089,3±95,6                              | 1122,5±102,6 |
|                         | 30-е сутки          | 1112,8±97,4               | 1299,6±89,4* <sup>†</sup>                | 1049,2±99,5  |
|                         | 60-е сутки          | 1378,5±94,3* <sup>†</sup> | 1401,1±95,5* <sup>†</sup>                | 1098,3±118,3 |
| VLF, мс <sup>2</sup>    | До лечения          | 144,6±39,6                | 151,7±34,2                               | 154,2±53,2   |
|                         | 30-е сутки          | 154,6±37,5                | 171,1±39,8                               | 142,6±37,8   |
|                         | 60-е сутки          | 189,7±34,8                | 193,5±36,6                               | 147,0±47,6   |
| LF, мс <sup>2</sup>     | До лечения          | 621,7±61,2                | 615,9±54,7                               | 653,7±53,3   |
|                         | 30-е сутки          | 654,8±58,4                | 721,8±48,5*                              | 636,9±64,5   |
|                         | 60-е сутки          | 763,4±53,4*               | 758,4±41,4*                              | 644,0±60,2   |
| HF, мс <sup>2</sup>     | До лечения          | 921,4±99,4                | 921,4±99,4                               | 993,8±98,5   |
|                         | 30-е сутки          | 969,2±76,1                | 1202,2±61,2* <sup>†</sup> , <sup>‡</sup> | 978,6±87,1   |
|                         | 60-е сутки          | 1132,5±87,9* <sup>†</sup> | 1267,3±81,4* <sup>†</sup>                | 1003,8±103,1 |
| LF <sub>норм</sub> , HE | До лечения          | 51,8±7,7                  | 55,6±5,9                                 | 54,7±8,3     |
|                         | 30-е сутки          | 52,6±6,8                  | 46,1±5,4                                 | 51,6±7,7     |
|                         | 60-е сутки          | 46,7±8,1                  | 44,3±7,5                                 | 54,5±9,1     |
| HF <sub>норм</sub> , HE | До лечения          | 47,3±4,5                  | 45,4±6,2                                 | 48,3±6,6     |
|                         | 30-е сутки          | 48,8±4,2                  | 54,3±4,2* <sup>†</sup> , <sup>‡</sup>    | 45,5±5,7     |
|                         | 60-е сутки          | 56,4±5,1* <sup>†</sup>    | 57,4±5,0* <sup>†</sup>                   | 46,5±5,1     |
| LF/HF                   | До лечения          | 1,8±0,4                   | 1,9±0,4                                  | 1,7±0,5      |
|                         | 30-е сутки          | 1,4±0,3                   | 1,3±0,3* <sup>†</sup>                    | 1,9±0,4      |
|                         | 60-е сутки          | 1,2±0,3* <sup>†</sup>     | 1,2±0,2* <sup>†</sup>                    | 1,8±0,6      |

**Примечание.** HE — нормализованные единицы. Значимые различия: \* — с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ); <sup>†</sup> — между 1-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ); <sup>‡</sup> — между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ).



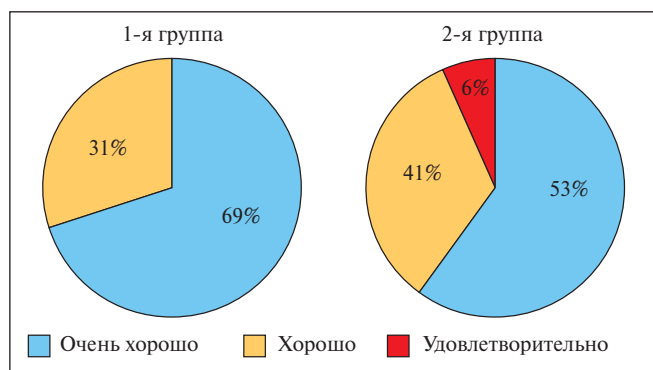


Рис. 2. Субъективная оценка результатов лечения у пациентов 1-й и 2-й групп

Fig. 2. Subjective assessment of treatment results in patients of the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> groups

У больных 3-й группы динамика показателей ВСР на протяжении всего периода наблюдения отсутствовала.

Нежелательных явлений при назначении ипидакрина вне зависимости от пути введения зарегистрировано не было. Никому из больных не потребовалось изменения режима приема препарата или его отмены в связи с плохой переносимостью увеличения дозы. При анализе результатов субъективной оценки эффективности и переносимости проведенной терапии оказалось, что подавляющее большинство пациентов 1-й и 2-й групп расценивали результаты лечения как хорошие и очень хорошие (рис. 2).

**Обсуждение.** Поражение ПНС является грозным осложнением СД 2-го типа. Наличие вегетативных нарушений, в первую очередь расстройств регуляции сердечного ритма и сосудистого тонуса, значительно ухудшает прогноз заболевания и ассоциировано с реальной угрозой для жизни пациента. Поиск способов коррекции вегетативных нарушений у пациентов с ДПН является актуальной задачей. Значительный интерес представляет изучение возможности применения ипидакрина для лечения таких больных.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов всех трех групп до начала исследования имели место проявления вегетативной кардиальной невропатии с преимущественной активацией симпатического отдела на фоне угнетения активности парасимпатической системы. Перед началом исследования у пациентов всех трех групп имело место снижение мощности высокочастотных колебаний, что может свидетельствовать о недостаточности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [16]. Преобладание активности симпатической нервной системы

в условиях недостаточности парасимпатической иннервации является характерной особенностью ДПН, оно также часто наблюдается у пациентов с нарушениями углеводного обмена и метаболическим синдромом [25].

В процессе проведенного лечения имело место статистически значимое увеличение представленности низкочастотных колебаний, свидетельствующее о восстановлении функционального состояния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Более раннее наступление положительного эффекта, который регистрировался уже на 30-е сутки исследования, имело место у пациентов, которые получали двухэтапную терапию – парентеральное введение ипидакрина в начале курса терапии с последующим его пероральным приемом. При обследовании на 60-е сутки выраженность положительного эффекта лечения существенно не различалась у пациентов обеих групп. Указанное наблюдение позволяет рассматривать возможность проведения комбинированного лечения у пациентов с более выраженными вегетативными расстройствами в случае необходимости ранней коррекции имеющихся нарушений. Серьезным остается вопрос о длительности проведения терапии. Учитывая хроническое течение как самого СД 2-го типа, так и его неврологических осложнений, у подавляющего большинства больных следует рассматривать возможность проведения многократных повторных курсов лечения ипидакрином.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии ипидакрина на течение сенсорных нарушений у пациентов с ДПН, которое проявлялось в уменьшении выраженности невропатического болевого синдрома и других ее проявлений. Полученные результаты подтверждают итоги ранее проведенных исследований, продемонстрировавших эффективность ипидакрина у пациентов с невропатическими синдромами различного генеза [21].

Представляются важными хорошая переносимость препарата, отсутствие значимых нежелательных явлений в ходе терапии, что может способствовать повышению приверженности пациентов лечению. Полученные данные свидетельствуют о положительных эффектах ипидакрина у пациентов с ДПН с вегетативными нарушениями.

С учетом полученных данных, перспективным, на наш взгляд, было бы продолжение изучения этого вопроса с подключением рандомизированных плацебоконтролируемых исследований.

Результаты исследования позволяют рассматривать ипидакрин (Ипигрикс) в качестве препарата, назначение которого целесообразно у рассматриваемого контингента больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dwyer-Lindgren L, Mackenbach JP, van Lenthe FJ, et al. Diagnosed and Undiagnosed Diabetes Prevalence by County in the U.S., 1999–2012. *Diabetes Care*. 2016 Sep;39(9):1556–62. doi: 10.2337/dc16-0678
2. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):150–60. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.001. Epub 2013 Dec 1.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8<sup>th</sup> ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
4. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1226–32. doi: 10.2337/dc17-0179. Epub 2017 Jul 3.
5. Albers J, Herman W, Pop-Busui R, et al. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy? Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) Research Group. *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(10):2613–8. doi: 10.2337/dc07-0850. Epub 2007 Jul 20.

6. Boulton A, Vinik A, Arezzo J, et al. American Diabetes Association Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):956-62. doi: 10.2337/diacare.28.4.956
7. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, et al. Diabetic Neuropathies: Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology*. 2013;98(4):267-80. doi: 10.1159/000358728. Epub 2014 Jan 22.
8. Lavery L, Davis K, Berriman S, et al. WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen*. 2016 Jan-Feb;24(1):112-26. doi: 10.1111/wrr.12391
9. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):639-53. doi: 10.1002/dmrr.1239
10. Vinik A, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:279-94. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00022-5
11. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:63-79. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00006-0
12. Balcioglu AS, Mudderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2015 Feb 15;6(1):80-91. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.80
13. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):434-41. doi: 10.2337/dc09-1294
14. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018 Oct-Dec;14(4):251-6. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251
15. Lin K, Wei L, Huang Z, Zeng Q. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(45):e8296. doi: 10.1097/MD.00000000000008296
16. Бокерия ЛА, Бокерия ОЛ, Волковская ИВ. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии*. 2009;(4):21-7.
- [Bokeria LA, Bokeria OL, Volkovskaya IV. Heart rate variability: measurement methods, interpretation, clinical use. *Annaly aritmologii* = *Annals of Arrhythmology*. 2009;(4):21-7 (In Russ.)].
17. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, et al. Cardiac Innervation and Sudden Cardiac Death. *Circ Res*. 2015 Jun 5;116(12):2005-19. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304679
18. Камчатнов ПР, Чугунов АВ, Пышкина ЛИ. Применение альфа-липоевой кислоты у пациентов с диабетической полиневропатией. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(39):23-9. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-39-23-29 [Kamchatnov PR, Chugunov AV, Pyshkina LI. The use of alpha-lipoic acid in patients with diabetic polyneuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(39):23-9. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-39-23-29 (In Russ.)].
19. Головачева ВА, Парфенов ВА. Диабетическая полиневропатия: оптимальная фармакотерапия и междисциплинарный подход. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Сахарный диабет»*. 2017;(9):14-21. [Golovacheva VA, Parfenov VA. Diabetic polyneuropathy: optimal pharmacotherapy and an interdisciplinary approach. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya. Spetsvyпуск "Sakharный diabetes" = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology. Special issue "Diabetes mellitus"*. 2017;(9):14-21 (In Russ.)].
20. Строков ИА, Фокина АС, Строков КИ, Дроконова ОО. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*. 2014;(5):38-43. [Strokov IA, Fokina AS, Strokov KI, Drononova OO. Modern principles of diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2014;(5):38-43 (In Russ.)].
21. Авакян ГН, Авакян ГГ. Клинико-электронейромиографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(9):17-22. doi: 10.17116/jnevro20151159117-22 [Avakyan GN, Avakyan GG. A clinical-electroneuromyographic study of the efficacy of ipidacrine in patients with mononeuropathies. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(9):17-22. doi: 10.17116/jnevro20151159117-22 (In Russ.)].
22. Катунина ЕА, Аванесова ОВ, Пестовская ОР и др. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы. *Фарматека*. 2009;15:52-6. [Katunina EA, Avanesova OV, Pestovskaya OR. The use of acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of diseases of the peripheral nervous system. *Farmateka* = *Pharmaceia*. 2009;15:52-6 (In Russ.)].
23. Ziegler D, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1997 Sep;46 Suppl 2:S62-6. doi: 10.2337/diab.46.2.s62
24. Парфенов ВА, Головачева ВА. Междисциплинарное ведение пациентов с диабетической невропатией. *Эффективная фармакология. Неврология*. 2017;5(38):42-9. [Parfenov VA, Golovacheva VA. Interdisciplinary management of patients with diabetic neuropathy. *Effektivnaya farmakologiya. Nevrologiya* = *Effective Pharmacology. Neurology*. 2017;5(38):42-9 (In Russ.)].
25. Лунина ЕЮ, Петрухин ИС. Диагностическая ценность спектрального анализа вариабельности ритма сердца для выявления кардиальной автономной нейропатии при сахарном диабете 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2012;3(95):42-6. [Lunina EYu, Petrukhin IS. Diagnostic value of spectral analysis of heart rate variability for the detection of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2012;3(95):42-6 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.04.2022/25.05.2022/30.05.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Гриндекс Рус». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by LLC Grindeks Rus. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Камчатнов П.Р. <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Баранцевич Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>

Чугунов А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7173-3373>

Кабанов А.А. <https://orcid.org/0000-0002-8684-8058>

Абусуева Б.А. <https://orcid.org/0000-0001-6039-6025>