

Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии

О.А. Низовцева

Первый московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва

Диабетическая полинейропатия – одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета. Рассматриваются вопросы патогенеза, факторы риска, основные подходы к лечению пациентов с диабетической полинейропатией (ДПН). Основные методы лечения – воздействие на патогенез заболевания и назначение симптоматических препаратов. Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота – самое применяемое лекарственное средство патогенетической терапии. Берлитион® – препарат, широко используемый в неврологической практике с наиболее доказанной эффективностью.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, альфа-липоевая кислота, Берлитион.

Modern Aspects of Diabetic Polyneuropathy Treatment

O.A. Nizovtseva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow

Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most common complications of diabetes. The article reviews the issues of pathogenesis, risk factors, and the main approaches to the treatment of patients with DPN. The main methods of treatment are influencing the pathogenesis of the disease and the prescription of symptomatic drugs. Alpha-lipoic (thioctic) acid is the most commonly used medication in pathogenetic therapy. Berlition® has the most proven efficacy and is widely used in neurological practice.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, alpha lipoic acid, Berlition.

Согласно данным ВОЗ, сахарный диабет (СД) в настоящее время имеет статус эпидемии неинфекционного заболевания. В мире насчитывается более 300 млн больных с СД, каждые 10–15 лет количество их удваивается, и к 2030 г. общее число может достигнуть 600 млн человек. СД – это хроническое метаболическое заболевание различной этиологии, характеризующееся наличием стойкой гипергликемии вследствие дефектов секреции и/или действия инсулина с последующим нарушением жирового, углеводного и белкового обменов.

Гипергликемия, лежащая в основе заболевания, является основным патогенетическим фактором поражения нервной системы при СД. Степень поражения нервной системы и дальнейшее прогрессирование процесса определяет качество жизни больных. СД

характеризуется большим спектром поражений нервной системы как ее периферического отдела, так и центральной нервной системы и включает в себя множественные мононевропатии, радикулопатии, плексопатии, полиневропатии, энцефалопатии [1, 2]. Самый частый вариант поражения периферической нервной системы – диабетическая полинейропатия (ДПН). Частота встречаемости ДПН среди больных СД колеблется в широких пределах – от 10 до 90% и зависит от продолжительности заболевания, возраста пациента, клинико-инструментальных критериев [3, 4]. Данное осложнение СД имеет наибольшую медицинскую и социальную значимость. ДПН – заболевание, характеризующееся прогрессирующей гибелью нервных волокон периферических нервов, что приводит к потере чувствительности, слабости мышц и развитию язв стопы. К основным факторам риска развития ДПН относят: длительность гипергликемии [5], уровень гликированного гемоглобина в крови, возраст больных, избыточную массу тела, артериальную гипертензию, дислипидемию, наличие системного субклинического воспаления, низкий уровень витамина D, курение, употребление алкоголя, генетические факторы [4].

В основе патогенеза ДПН лежит действие многих факторов, включающих метаболические, сосудистые, аутоиммунные, генетические и другие нарушения. В настоящее время патогенез ДПН окончательно не выяснен, в литературе рассматриваются две основные теории: метаболическая и сосудистая [6]. Согласно метаболической теории, развитие ДПН представляет собой каскад патогенетических процессов, пусковым механизмом которого является токсическое воздействие гипергликемии. Под действием альдозоредуктазы и сорбитдегидрогеназы активируется альтернативный путь обмена глюкозы – пиоловый шунт, приводящий к увеличению синтеза и накоплению в клетке токсических продуктов (сорбитол, фруктоза) [7, 8]. Сорбитол, как осмотически активный субстрат, накапливается в нейронах, вызывая их отек, набухание и гибель. Как следствие снижается уровень мио-инозитола и уменьшается активность Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы, снижается выработка АТФ, что ведет к развитию «энергетического дефицита», демиелинизации нервных волокон и снижению скорости проведения импульса. Недостаточность мио-инозитола приводит к снижению синтеза фосфоинозитола, структурного компонента мембран нервных клеток, что также способствует нарушению скорости проведения нервного импульса [9].

При избыточном содержании глюкозы, она способна вступать в реакции гликозилирования с аминокислотными группами белков, липидными структурами и нуклеиновыми кислотами, что приводит к образованию конечных продуктов избыточного гликирования белков (advanced glycation end products, AGEs). Для AGEs характерна способность взаимодействовать с различными клеточными структурами, что ведет к демиелинизации и снижению интраневрального кровотока [10]. Гипергликемия с накоплением токсических метаболитов и конечных продуктов гликирования способствует повышению продукции активных свободных радикалов, в частности супероксидов, которые оказывают повреждающее действие на белковые и липидные структуры нейронов, что обуславливает формирование оксидативного стресса [11]. Нарушение образования факторов роста нерва при ДПН ухудшает регенераторные возможности аксонов и способствует прогрессированию аксональной дегенерации и сегментарной демиелинизации.

Сосудистая теория так же является не менее важной в патогенезе ДПН. При гликировании эндотелиальных клеток аксональных сосудов (*vasa nervorum*) нарушается эндоневральная циркуляция с формированием перикапиллярного отека и развитием гипоксии нервной ткани. Нарушение обмена жирных кислот, в частности гамма-линоленовой и арахидоновой кислот приводит к изменению метаболизма вазоактивных субстанций и снижению эндоневрального кровотока [12, 13]. Снижение образования оксида азота под действием свободных радикалов, активации протеинкиназы C и снижения образования НАДФ приводит к нарастанию микроваскулярной ишемии и эндоневральной гипоксии [9].

Таким образом, основные аспекты развития ДПН связаны с гипергликемией и вызываемому ею окислительному стрессу, в результате которого активизируются альтернативные пути метаболизма глюкозы (полиоловый путь), что приводит к снижению содержания мио-инозитола в нервном волокне и, как следствие, скорости проведения импульса, образованию AGEs, активации протеинкиназы C, что способствует развитию и прогрессированию микроангиопатий, а также к увеличению продукции факторов роста и противовоспалительных цитокинов [6, 14]. В результате длительного текущих нарушений метаболизма и электролитного баланса формируются дегенеративные и апоптотические изменения в периферическом нерве.

Из-за разнообразия клинических характеристик, особенностей этиологических и патогенетических факторов предложено много различных классификаций ДПН. Наиболее известной является классификация, предложенная Р.К. Thomas (1997 и 2003), согласно которой выделяют генерализованные, фокальные и мультифокальные формы [15]. В свою очередь генерализованные формы ДПН разделяют на две подгруппы: типичную и атипичную ДПН. К типичной ДПН относится диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДСПН), на долю которой приходится 50–60% всех случаев ДПН. К атипичной ДПН относят острую болевую нейропатию, обусловленную нормализацией углеводного обмена. Для ДСПН характерно постепенное и медленно прогрессирующее течение. Пациенты предъявляют типичные жалобы на боли, онемение, жжение, парестезии в ногах, усиливающиеся в вечернее и ночное время, судороги в икроножных мышцах [5, 16].

В установлении диагноза важное значение имеет тщательное клиническое обследование с использованием шкал, опросников, проведения оценки неврологического статуса с оценкой порога различных видов чувствительности, сухожильных рефлексов, силы мышц конечностей. Важным методом диагностики ДПН является электронейромиография (ЭМГ), которая позволяет регистрировать электрические сигналы в спокойном и функционирующем состоянии мышечных волокон [4, 12]. С помощью ЭМГ можно подтвердить повреждение чувствительных и в меньшей степени двигательных волокон в дистальных сегментах нервов конечностей [14]. Примерно в 10% случаев у пациентов с СД наблюдаются полинейропатии другой этиологии – воспалительные, аутоиммунные, дисгормональные, В₁₂-дефицитные, наследственные. Окончательный диагноз ДПН может быть поставлен после исключения других причин поражения периферических нервов.

Современные аспекты в лечении ДПН включают в себя: поддержание нормогликемии, минимизация факторов риска, патогенетическая и симптоматическая терапия. Нормализация уровня глюкозы досто-

верно снижает риск развития ДПН, что неоднократно подтверждено крупными мультицентровыми исследованиями [6, 7]. По результатам исследования DCCT, получены данные, что на фоне более интенсивной инсулинотерапии спустя 6 лет микроангиопатические осложнения и полинейропатия встречались на 60% реже, чем при традиционном режиме приема инсулина [6]. Данные по исследованиям о влиянии гипогликемической терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа неоднозначны. Исследование UKPDS показало, что у пациентов, получавших интенсивную сахароснижающую терапию, отмечалось статистически значимое уменьшение развития ДПН на 40%. Однако интенсивная гипогликемическая терапия не всегда в состоянии привести к значительному уменьшению клинических проявлений или их полному регрессу [6, 7]. В связи с этим требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение.

Симптоматическая терапия включает в себя лекарственные средства, которые уменьшают выраженность болевого синдрома, однако данные препараты не замедляют процесс повреждения периферических волокон. К ним относятся: антидепрессанты, антиконвульсанты, местные анестетики и опиоидные анальгетики [8, 10]. Эффективность простых анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов при ДПН ограничена, а риск серьезных побочных эффектов очень высок.

Разнообразный характер патогенеза ДПН позволяет использовать различные подходы в лечении данной патологии. Окислительный стресс является ключевым звеном в патогенезе ДПН, поэтому назначение препаратов с антиоксидантными свойствами необходимо для лечения таких пациентов [11]. Основными препаратами, используемыми с этой целью являются альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК), бенфотиамин, ацети-L-карнитин, актовегин, ингибиторы альдозоредуктазы.

Из данной группы АЛК является единственным препаратом с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях с уровнем рекомендаций класса А. АЛК, или тиоктовая кислота, – мощный эндогенный антиоксидант, представляет собой этилендиаминовую соль альфа-липоевой кислоты и является кофактором важнейших митохондриальных ферментных комплексов (пируватдегидрогеназного и альфа-кетоглутаратдегидрогеназного), катализирующих окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглутарат [17, 18]. Непосредственный антиоксидантный эффект АЛК обеспечивается наличием двух тиоловых групп в молекуле, способных связывать свободные радикалы и свободное тканевое железо, предотвращая его дальнейшее участие в перекисном окислении липидов [19, 20]. Помимо мощного антиоксидантного воздействия АЛК выполняет ряд не менее важных функций, позволяющих воздействовать на несколько патогенетических звеньев ДПН: эффект утилизации глюкозы, снижение активности процессов гликозилирования белка, уменьшение содержания холестерина и жирных кислот в крови, поддержка работы других антиоксидантных механизмов в организме, уменьшение эндотелиальной дисфункции [17]. Особенностью данного антиоксиданта является наличие гидрофильных и гидрофобных свойств, позволяющих ей функционировать как в клеточной мембране, так и в цитоплазме. Кроме того, альфа-липоевая кислота способна проникать через гематоэнцефалический барьер, что позволяет с успехом ее использовать в икритических

ситуациях, где имеются также проявления метаболической энцефалопатии у больных с СД [17].

Результаты многочисленных исследований (ALADIN I, ALADIN II, ALADIN III, NATHAN, SYDNEY) доказывают высокую эффективность и патогенетическое действие АЛК. Данные исследования показали, что применение препарата АЛК приводило к значительному уменьшению выраженности клинических проявлений (болевого синдром, нарушение чувствительности, симптомы вегетативной дисфункции), улучшению вибрационной чувствительности и электрофизиологических характеристик нервных волокон [9, 21]. На основании полученных результатов был сформирован алгоритм лечения ДПН препаратами АЛК. Лечение необходимо начинать с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Полученные результаты исследования ALADIN свидетельствуют, что использование большей дозы при внутривенном введении нецелесообразно, так как результат использования дозы 600 и 1200 мг оказался аналогичным. Однако использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) в подавляющем большинстве случаев не позволяет добиться необходимого улучшения состояния больных. Считается обоснованным после окончания курса инфузий в течение 2–3 мес. продолжить прием АЛК в таблетированной форме по 600 мг/сут. Применение больших доз АЛК (1200 и 1800 мг) в таблетках, исходя из результатов исследования «SYDNEY-II», не привело к дополнительному улучшению состояния больных с ДПН, в то время как число нежелательных побочных эффектов значительно увеличилось [9, 20]. Рекомендуется осуществлять прием таблетированных форм не менее чем за 30 мин до приема пищи с учетом фармакокинетических особенностей всасывания.

На российском фармацевтическом рынке представлены несколько препаратов АЛК, одним из которых является Берлитион® (BERLIN-CHEMIE/MENARINI PHARMA GmbH, Германия). Берлитион имеет несколько форм выпуска: таблетки (300 мг N°30) и концентрат для приготовления растворов в ампулах (по 12 мл для 300 мг и по 24 мл для 600 мг N°5), что позволяет подбирать оптимальную схему лечения. Об эффективности терапии данным препаратом свидетельствуют результаты многочисленных исследований. 24 пациента с ДПН [22], включенные в одно из открытых исследований, получали терапию препаратом Берлитион® по схеме: в течение 3 нед. – по 600 мг, внутривенно капельно, ежедневно, затем в течение 1 мес. – также по 600 мг, ежедневно, в таблетированной форме. По окончании лечения достоверная клиническая эффективность (по результатам шкалы TSS) отмечалась у 95,5% пациентов. Отмечалось значительное снижение проявления нейропатических симптомов, таких как боль, онемение, парестезии, улучшение выраженности вибрационной чувствительности, улучшение проводимости по чувствительным и двигательным волокнам нервов ног. Были сделаны выводы, что внутривенное назначение препарата Берлитион® до 20 дней, более эффективно по сравнению с десятидневным курсом инфузий. Следует отметить хорошую переносимость данного препарата и практическое отсутствие побочных действий. Оптимальная терапевтическая доза препарата – 600 мг/сут [23]. Рекомендуемая схема лечения: 600 мг внутривенно капельно ежедневно, в течение 2–3 нед., в дальнейшем – 600 мг перорально ежедневно, в течение 2–4 мес.

Для современной медицины является актуальным разработка методов патогенетической терапии. На

данный момент для лечения ДПН наиболее доказанным является использование препаратов АЛК, в частности препарата Берлитион®. Эффективность и высокий профиль безопасности данного препарата установлен в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Литература

1. Баранцевич Е.Р., Сахаров В.Ю., Пенина Г.О. Диабетическая полиневропатия. М.: 2006. – С. 96. / Barantsevich E.R., Sakharov V.Yu., Penina G.O. Diabeticheskaya polinevropatiya. M.: 2006; 96. [in Russian]
2. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Metab Res Rev. 2011.
3. Gomes M.B., Negrato C.A. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2014; 6: 80.
4. Ryle C., Donaghy M. Non-enzymatic glycation of peripheral nerve proteins in human diabetics. J. Neurol. Sci. 1995; 129: 62.
5. Grewal A.S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B.S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases. Mini Rev Med Chem. 2015; 16 (2): 120–162.
6. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes (UK PDS 33). Lancet. 1998; 352: 837.
7. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M. et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: metaanalysis of randomised controlled trials. BMJ. 2011; 343.
8. Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии. РМЖ. – 2005. – Т. 13. – № 6. – С. 339–343. / Ametov A.C., Stokov I.A., Samigullin R. Antioksidantnaya terapiya diabeticheskoy polinevropatii. RMZH. 2005; 13: 6: 339–343. [in Russian]
9. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. Фарматека. – 2004. – № 11 (88). – С. 69–73. / Ametov A.S., Stokov I.A., Barinov A.N. i dr. Alfa-lipoevaya kislota v lechenii simptomnoy diabeticheskoy polinevropatii: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. Farmateka. 2004; 11 (88): 69–73. [in Russian]
10. Аметов А.С., Солуянова Т. Н. Эффективность тиктовой кислоты в лечении диабетической полинейропатии. РМЖ. 2008. – № 28. – С. 1870–1875. 10. / Ametov A.S., Soluyanov T. N. Effektivnost tioktovoy kisloty v lechenii diabeticheskoy polinevropatii. RMZH. 2008. – № 28. – С. 1870–1875. [in Russian]
11. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. Expert Opin. Pharmacother. 2014; 15: 18: 2721–2731.
12. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й вып. М.: 2015. / Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bolnym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy. 7-y vyp. M.: 2015. [in Russian]
13. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann. Intern. Med. 1995; 122: 561.
14. Азимова Ю.Э. Диабетическая полинейропатия: подходы к терапии. Фарматека. – 2004. – № 12. / Azimova YU.E. Diabeticheskaya polinevropatiya: podkhody k terapii. Farmateka. – 2004. – № 12. [in Russian]
15. Thomas P.K. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes. 1997; 46: Suppl. 2: 54–57.
16. Said G., Lacroix C., Lozeron P. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. Brain. 2003; 126: 376.
17. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005; 28: 956–962.

18. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011.
19. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3: 770–776.
20. Strokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. et al. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy. Abstr. of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB. Regensburg, Germany, September 2–5, 2004; 195.
21. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. et al. Effect of a 4-year antioxidant treatment with α -lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial. Abstract 0007-OR, presented at 67th ADA Congress, Chicago, 22–26 June, 2007.
22. Храмили́н В.Н., Чазова Т.Е. Опыт клинического применения Берлитиона при диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет.* – 2001. – № 4. – С. 46–50. / Khramilin V.N., Chazova T.E. Opyt klinicheskogo primeneniya Berlitiona pri diabeticheskoy perifericheskoy polineyropatii. *Sakharnyy diabet.* 2001; 4: 46–50. [in Russian]
23. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее. *Российские медицинские вести.* – 2001. – Т. 4. – № 1. – С. 35–40. / Ametov A.S., Strokov I.A. Diabeticheskaya polineyropatiya: nastoyashchee i budushchee. *Rossiyskie meditsinskie vesti.* 2001; 4: 1: 35–40. [in Russian]

Сведения об авторе:

Низовцева Ольга Александровна – к.м.н., кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М.Сеченова, Москва