



МГМСУ,  
Москва

# Лечение периферической диабетической нейропатии

К. м. н. С.В. ПОДАЧИНА, к. м. н. Г.А. КОРОЛЕВА

*Рассматривается проблема развития такого осложнения сахарного диабета, как диабетическая нейропатия. Представлены данные, свидетельствующие о важной роли препаратов альфа-липоевой кислоты (АЛК) в метаболической терапии осложнений СД. Приведены основные результаты крупных исследований эффективности и безопасности альфа-липоевой кислоты. На примере препарата Тиогамма® (меглюминовая соль АЛК) показана эффективность препаратов АЛК в комплексном лечении больных СД.*

Диабетическая нейропатия – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД). По данным некоторых авторов, периферическая форма нейропатии развивается у 95–100% больных СД [11]. Такие крупные исследования, как UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) и DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [12, 13], доказали зависимость развития осложнений сахарного диабета от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа причиной развития диабетической нейропатии является длительность заболевания и уровень гликемии. Для больных СД 2 типа, помимо перечисленных факторов, значима также гиперлипидемия и системная артериальная гипертензия. Именно осложнения являются причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД.

В этой связи терапия осложнений сахарного диабета представляет собой большую медико-социальную проблему.

В настоящее время клиническая медицина располагает целым арсеналом лекарственных средств как для коррекции гипергликемии – главного виновника сосудистых осложнений, так и для терапии этих и других осложнений СД. Тем не менее долгосрочный прогноз при сахарном диабете и его осложнениях до сих пор остается неутешительным. Связано это с тем, что процесс развития хронических осложнений (микро-, макроангиопатии и нейропатии) крайне сложно контролировать.

Окислительный стресс – это один из наиболее важных факторов появления поздних осложнений сахарного диабета. Условиями для избыточного образования свободных радикалов являются гипоксия, сни-

жение антиоксидантной защиты, аутоокисление глюкозы, активизация полиолового шунта. Избыточная продукция кислородосодержащих свободных радикалов способствует окислению мембранных липидов в нервных клетках. «Мишенью» для свободных радикалов является и молекула оксида азота, при окислении которой образуется высокотоксичное вещество ONOO (пироксинитрит). Усиливает деградацию оксида азота повышенное образование супероксидного аниона – продукта окислительного стресса. При активизации полиолового шунта у больных диабетом резко снижается функция эндотелиальной NO-синтазы – фермента, ответственного за синтез NO из L-аргинина. У здорового человека активность окислительного стресса ограничивается супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами E, C, A и восстановленным глутатионом. При гипергликемии снижается активность гликированных ферментов, поэтому преобладают прооксидантные факторы. Ключевую роль в инициации повреждения эндоневрального кровотока современная фундаментальная наука отводит окислительному стрессу. В экспериментальной эндокринологии доказана эффективность влияния изосорбита нитрата (источник NO) на скорость проведения возбуждения по нервному волокну и на улучшение эндоневрального кровотока. В 2001 г. Майкл Браунли (Michael Brownlee)



предложил новый взгляд на механизм развития нарушений метаболизма, приводящих к поражению *vasa nervorum* и нервных волокон [24]. Патологический процесс в эндотелии, сосудистой стенке и нервном волокне связан с блокадой гексоаминового пути утилизации глюкозы и накоплением глюкозо-6-фосфата. Повышенное образование глюкозо-6-фосфата способствует активизации протеинкиназы C и образованию большого количества конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs), что приводит к нарушению эндотелий-зависимых реакций и функции нервных волокон. Причиной блокады обмена глюкозы у больных СД является разрушение митохондриальной ДНК в результате оксидативного стресса с образованием супероксида.

Первую клиническую классификацию диабетической нейропатии предложил в 1981 г. В.М. Прихожан [6], описав центральную и периферическую ее формы, острые и хронические нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы. В 1998 г. в Сан-Антонио была принята классификация, подразделяющая диабетическую нейропатию на доклиническую и клиническую стадии. Это позволило сориентировать врачей на возможность профилактических лечебных мероприятий. Клинические проявления диабетической полинейропатии (ДПН) возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД 1 типа. У пациентов, страдающих СД 2 типа, проявления ДН выявляются одновременно с диагностированием заболевания. Явная форма периферической диабетической нейропатии проявляется у 50–70% больных. Электромиографическое исследование позволяет выявлять заболевание у 100% больных СД. Больные жалуются на онемение, боли в ногах, мышечную слабость, зябкость конечностей, парестезии. Симметрично нарушается температурная, тактильная и болевая чувствительность, развивается гипо- и арефлексия. Проявлением периферических вегетативных поражений является форми-

рование трофических нарушений вплоть до язвенных дефектов тканей, расстройств потоотделения, изменения цвета кожных покровов и др. Нейропатическая боль – одно из самых сильных страданий больных СД, которое трудно поддается лечению.

Основное условие лечения и профилактики осложнений сахарного диабета – стойкая компенсация углеводного обмена. Однако наша врачебная практика показывает, что даже тщательный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений, и первыми проявлениями диабетических осложнений являются именно симптомы периферической нейропатии.

В последние годы препараты альфа-липоевой кислоты занимают ведущее место в метаболической терапии осложнений СД. Альфа-липоевая кислота представляет собой кофермент пируватдегидрогеназного комплекса и участвует в окислительном декарбоксилировании пирувата и кетокислот в митохондриальном аппарате всех клеточных структур организма. R-изомер липоевой кислоты повышает периферический захват глюкозы и тем самым уменьшает инсулинорезистентность [23]. Назначение больным СД препаратов альфа-липоевой кислоты усиливает метаболизм глюкозы в мышцах и печени, повышает образование АТФ. SH-группы восстановленной формы альфа-липоевой кислоты предохраняют ферментные структуры клеток от окисления, усиливая собственную антиоксидантную защиту клеток. Отмечено воздействие липоевой кислоты на перекисное окисление липидов. Нейротропный эффект альфа-липоевой кислоты заключается в нормализации процессов гликолиза в нервном волокне, функции Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы и повышении антиоксидантной защиты, как непосредственно, так и через ферментные и витаминные механизмы. Повышается активность эндотелиальной NO-синтазы и синтез оксида азота, улучшается эндоневральный кровоток. Назначение альфа-липоевой кислоты повышает чувстви-

тельность сенсорных нейронов к фактору роста нервов [26], тем самым восстанавливая структуру нерва и улучшая аксональный транспорт. Отмечено уменьшение активности фактора NF-κB, усиливающего в условиях окислительного стресса выработку вазоконстрикторов. Было проведено несколько крупных исследований, посвященных эффективности и безопасности альфа-липоевой кислоты. Исследование ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) позволило определить дозу альфа-липоевой кислоты с хорошим терапевтическим результатом. Наиболее эффективной оказалась инфузионная терапия в дозе 600 мг, при которой было отмечено улучшение периферической чувствительности (тепловой, температурной, тактильной, вибрационной). Трехнедельное исследование показало эффективность кратковременной терапии альфа-липоевой кислотой у больных с диабетической нейропатией [25].

В двухлетнем исследовании ALADIN II оценивалось действие альфа-липоевой кислоты на течение диабетической периферической нейропатии. Препарат назначался орально по 600 и 1200 мг. Было доказано положительное влияние на течение диабетической периферической полинейропатии при длительном назначении альфа-липоевой кислоты и безопасность препарата [27].

ALADIN III – рандомизированное, плацебоконтролируемое, двойное слепое исследование эффективности курсового применения альфа-липоевой кислоты в терапии периферической ДПН с участием 508 пациентов, которые были рандомизированы в 3 группы, сходные по клиническим характеристикам. В ходе исследования ALADIN III оценку эффективности терапии проводили с использованием показателей TSS (Total Symptom Score). Шкала TSS используется для оценки степени выраженности ДПН в баллах по интенсивности наиболее часто встречающихся жалоб (боль, парестезии, онемение, жжение). Показатель TSS может колебаться от 0 (отсутствие симптомов)

эндокринология



до 14. В ходе исследования ALADIN III не было отмечено статистически достоверного изменения показателей TSS между группами больных, получающих альфа-липоевую кислоту и плацебо, как после 3-недельного курса внутривенной терапии, так и через 6 месяцев последующего лечения таблетированной формой в дозе 1800 мг/сутки. Статистически достоверные результаты улучшения течения диабетической полинейропатии были показаны при оценке объективных показателей [9]. Согласно П. Джеймсу Дику (P. James V. Dyck) и соавт., продолжительность исследований, посвященных оценке терапевтического воздействия лекарства на клинические проявления нейропатии, должно составлять не менее трех лет и включать минимум 70 пациентов в каждой из исследуемых групп [11]. В этой связи очевидно, что в исследовании ALADIN III по причине его кратковременности не мог быть получен достоверный результат.

В 2001 г. в США и России проводилось исследование SYDNEY – многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование, в котором были обследованы 120 больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа, из

автономную дисфункцию у 60 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Показана высокая эффективность альфа-липоевой кислоты в отношении большинства изученных показателей состояния периферических нервов, на основании чего сделан вывод о том, что липоевая кислота может быть с успехом использована для лечения диабетической нейропатии [10].

На рубеже веков было проведено еще одно исследование эффективности приема таблеток альфа-липоевой кислоты в дозе 600, 1200 и 1800 мг по сравнению с плацебо – ORPIL (Oral Pilot). Это кратковременное, трехнедельное исследование с участием больных сахарным диабетом 2 типа с клиническими проявлениями диабетической полинейропатии. В результате терапии было достигнуто достоверное улучшение субъективных симптомов (боль, онемение, парестезии, жжение и др.) и объективных показателей.

Клиническая эффективность суточной дозы 1800 мг альфа-липоевой кислоты при пероральном приеме (ORPIL) аналогична эффекту внутривенного введения 600 мг (ALADIN I). Таким образом, можно сделать однозначный вывод: концентрация препарата в плазме при обеих формах введения сопоставима [8].

Исследование SYDNEY II (Symptomatic Diabetic Neuropathy) – многоцентровое, плацебоконтролируемое исследование, целью которого было оценить влияние различных доз препарата липоевой кислоты (600, 1200, 1800 мг) на клинические проявления ДПН. Оценка проводилась по шкале TSS. Были получены статистически достоверные положительные результаты во всех исследуемых группах. Различия наблюдались лишь в сроках наступления терапевтического эффекта. При назначении 600 мг препарата улучшение самочувствия отмечалось через три недели лечения, при использовании более высоких доз – в более короткие сроки [4].

Приведенные выше исследования продемонстрировали, что применение препаратов альфа-липоевой кислоты позволяет уменьшить как

субъективные, так и объективные проявления диабетической полинейропатии, снижаются болевые ощущения, улучшается чувствительность. Была показана хорошая переносимость и безопасность альфа-липоевой кислоты при парентеральном введении и при приеме внутрь.

В России препараты липоевой кислоты широко используются для лечения осложнений сахарного диабета. Для парентерального введения используются препараты, содержащие различные соли альфа-липоевой кислоты (этидентаминовая, трометамоловая и меглюминовая). Меглюминовая соль альфа-липоевой кислоты (Тиогамма®, «Верваг Фарма», Германия) при введении не вызывает ощущений жжения [28]. Тиогамма выпускается во флаконах темного цвета (альфа-липоевая кислота должна быть защищена от света), содержит 600 мг меглюминовой соли альфа-липоевой кислоты в виде готового раствора, не требующего дополнительного разведения. Инфузия проводится непосредственно из флакона, что повышает безопасность проводимой терапии. Традиционная схема лечения больных с диабетической полинейропатией заключается в назначении в/в инъекций в течение 2–4 недель альфа-липоевой кислоты по 600 мг ежедневно. Очень важно, чтобы препарат вводился медленно. После курса в/в введения пациента переводят на пероральный прием Тиогаммы® в течение 2–3 месяцев в дозе по 600 мг. Препарат рекомендуется принимать за 30 минут до еды. Провести курс лечения альфа-липоевой кислотой возможно и в амбулаторных условиях – в так называемых дневных стационарах на базе окружных поликлиник.

Таким образом, включение препарата Тиогамма® в комплексное лечение больных сахарным диабетом позволяет не только устранить проявления клинических симптомов диабетической нейропатии, но и в целом обеспечить патогенетическую терапию диабета, нейтрализуя окислительный стресс и усиливая антиоксидантную защиту. ☼

*Включение препарата Тиогамма® в комплексное лечение больных сахарным диабетом позволяет не только устранить проявления клинических симптомов диабетической нейропатии, но и в целом обеспечить патогенетическую терапию диабета, нейтрализуя окислительный стресс и усиливая антиоксидантную защиту.*

которых 60 человек получали плацебо, 60 – альфа-липоевую кислоту. Изучено влияние липоевой кислоты на клинические проявления диабетической периферической полинейропатии, электромиографию,