



Осложнения сахарного диабета – междисциплинарная проблема

Научная программа VII Вейновских чтений предусматривала не только обсуждение традиционных неврологических проблем (феномен боли, вегетативные расстройства, психосоматические болезни, экстрапирамидные заболевания и т. д.), но и широкий круг актуальных междисциплинарных вопросов. Так, прошедший 4 февраля 2011 г. симпозиум «Гипергликемическая память и неврологические осложнения сахарного диабета. Как использовать новые данные?» привлек внимание специалистов в области неврологии и эндокринологии.



А.Б. Данилов

Председатель симпозиума профессор кафедры нервных болезней ФППО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Андрей Борисович ДАНИЛОВ подчеркнул важность обсуждаемой темы как для неврологов, так и для эндокринологов в связи с ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД). Врачи выписывают много лекарств и должны учитывать экономическую целесообразность их назначения. Андрей Борисович сделал вывод, что «неврологам и эндокринологам необходимо работать рука об руку». Профессор кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО Ирина Владимировна ГУРЬЕВА продолжила тему диабетической нейропатии, осветив в своем докладе последние международные данные по гипергликемической или метаболической памяти. Профессор выступила с докладом «Гипергликемическая память и окислительный процесс при диабетической нейропатии. Подходы к терапии».

Ирина Владимировна подчеркнула, что, по данным разных авторов, результатам статистических и эпидемиологических исследований, ди-

абетическая нейропатия независимо от типа СД является самым частым осложнением и главным фактором смертности у больных СД. Основные факторы, которые влияют на развитие осложнений, – это длительность заболевания и хроническая гипергликемия. Повышенный уровень глюкозы крови запускает каскад метаболических и сосудистых нарушений. Клиническое исследование DCCT (1993), включающее анализ осложнений диабета у пациентов двух групп (интенсивного и стандартного лечения), показало, что интенсивная терапия СД типа 1 оказывает пролонгированный позитивный эффект, предотвращая развитие диабетической нейропатии. Таким образом, ранняя интенсивная терапия позволяет предупредить развитие неврологических осложнений. Для профилактики осложнений СД мероприятия по снижению уровня глюкозы крови и нормализации уровня гликированного гемоглобина должны быть начаты как можно быстрее, поскольку нарушения углеводного обмена ведут к необратимым изменениям во всех органах и тканях. Не так давно была выдвинута гипотеза гипергликемической, или метаболической, памяти, которая подразумевает, что последствия воздействия избытка глюкозы на клеточные митохондрии сохраняются даже после нормализации уровня глюкозы. Феномен гипергликемической памяти объясняет структурные изменения нервных клеток, вызывающие их гибель и, как следствие, замедление проведения импульса по нервным волокнам, снижение периферической чувствительности. Одна из форм пириновинной кислоты – конечного продук-



Сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма»

та метаболизма глюкозы – метилглиоксаль обладает высокой тропностью к белкам митохондрий, и именно она провоцирует повышенную продукцию супероксидных радикалов, запуская каскад патологических реакций окислительного стресса. Изменения, связанные с образованием метилглиоксала, происходят очень быстро, они очень стойкие и почти необратимые. «Именно это и называется метаболической памятью», – отметила И. В. Гурьева. Избыточное образование свободных радикалов, с одной стороны, и слабость собственных антиоксидантных систем организма – с другой, обуславливают возникновение оксидативного стресса.

В результате гликирования белков образуются так называемые AGE-продукты, или конечные продукты гликирования (КПГ), которые нарушают функционирование дыхательной митохондриальной цепи в шванновских клетках нервных волокон. Многие исследователи считают, что пусковым толчком к избыточному усиленному образованию свободных радикалов является появление большого количества конечных продуктов гликирования.

Существует теория, что процесс старения и ассоциированные с ними нарушения (атеросклероз, почечная недостаточность, нейродегенеративные заболевания и пр.) так или иначе связаны с генерацией свободных радикалов и образованием КПГ. Кроме эндогенного пути образования КПГ, они могут попадать в организм из внешней среды – при неблагоприятной экологической обстановке, при вдыхании сигаретного дыма, при потреблении жирной, жареной пищи. Профессор Гурьева привела примеры содержания КПГ в некоторых пищевых веществах: «Наибольшее количество КПГ содержится в сливочном масле и других животных жирах. Минимальное количество – в хлебе, овощах, молоке». Таким образом, подчеркнула Ирина Владимиров-

на, «нужно объяснять пациентам, как питаться, как термически обрабатывать пищу и как стараться изменить образ жизни и собственно пищевое поведение».

Кроме диеты и контроля за СД, важным условием профилактики и лечения диабетической нейропатии является прием препаратов, действие которых затрагивает и патогенетические механизмы, и клинические проявления поздних осложнений СД. Поскольку подобной направленностью действия обладают нейротропные витамины группы В в высоких терапевтических дозах, то именно их можно считать препаратами выбора. Нейротропный комплекс Мильгамма® композитум («Вёрваг Фарма», Германия) содержит по 100 мг бенфотиамина (витамин В₁) и пиридоксина (витамин В₆). Механизм действия бенфотиамина при диабетической невропатии связан прежде всего с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и КПГ. Недостаточная эффективность применявшихся ранее традиционных препаратов тиамин объяснялась среди прочего тем, что тиамин – водорастворимое соединение, поэтому усваивалось примерно 10% принятой внутрь дозы. Бенфотиамин – это жирорастворимый тиамин, с более высокой биодоступностью, в отличие от водорастворимых форм витамина В₁, он в 10 раз быстрее накапливается в тканях, и почти 100% дозы переходит в активную форму. «Это дает огромное преимущество для его клинического использования», – подчеркнула Ирина Владимировна. Бенфотиамин после всасывания превращается в биологически активный кофермент, который незаменим в углеводном обмене и обеспечивает энергоснабжение нервных клеток, поэтому Мильгамма® композитум активно применяется для лечения диабетической нейропатии в нашей стране и в ряде европейских стран. В нескольких сравнительных рандомизированных исследованиях доказана способность Мильгаммы® композитум вызы-



И.В. Гурьева

вать позитивные изменения в периферическом нерве (улучшение вибрационной чувствительности, уменьшение болевых проявлений). Существуют исследования, которые свидетельствуют об эффективности бенфотиамина в ингибировании образования КПГ и ослаблении токсического эффекта гипергликемии. Профессор Гурьева привела результаты исследования, которые показывают, что при заблаговременном приеме бенфотиамина в больших дозах (3 дня по 1000 мг) можно полностью избежать индуцированной КПГ сосудистой дисфункции. Последнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование BENDIP показало дозозависимость эффективности бенфотиамина. Пациентов разделили на три группы: одна получала 300 мг бенфотиамина в день, другая – 600 мг бенфотиамина, третья группа получала плацебо. На плацебо ответа не было. При использовании доз 300 и 600 мг бенфотиамина нейропатическая симптоматика уменьшалась, при этом доза 600 мг была более эффективной. Большинство пациентов отмечало хорошую переносимость бенфотиамина независимо от принимаемой дозы. Еще один способ воздействовать на окислительный стресс, продолжила профессор Гурьева, проведение антиоксидантной терапии.

*Д.М. Меркулова*

Прежде всего это прием «физиологического антиоксиданта» альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты на примере препарата Тиогамма® («Вёрваг Фарма», Германия). Профессор Гурьева подчеркнула, что тиоктовая кислота, вводимая внутривенно, – единственное патогенетическое лечение болевой диабетической нейропатии, эффективность которого показана в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с уровнем доказательности А. Опубликованные данные исследования NATHAN продемонстрировали, что долговременная пероральная терапия тиоктовой кислотой в дозе 600 мг способна снижать риск формирования диабетической стопы и ампутации. Таким образом, длительное лечение тиоктовой кислотой уменьшает неврологический дефицит, симптомы нейропатии, особенно мышечную слабость и нарушенные рефлексы. Ирина Владимировна привела результаты исследования, проведенное в Германии доктором Даном Циглером, в котором был доказан дозозависимый эффект тиоктовой кислоты при диабетической нейропатии. Небольшие дозы – 300 мг/сут, которые использовались в исследованиях до этого, не способны привести к уменьшению симптомов диабетической нейропатии, и назначать дозу препарата менее

600 мг нецелесообразно. Другой важный факт заключался в том, что дозы 600 мг и 1200 мг препарата при внутривенном введении оказывают аналогичный эффект. Таким образом, не следует увеличивать дозу внутривенного введения выше 600 мг. Такие же данные были получены в исследовании SYDNEY 2. Результаты показали, что оптимальная доза – 600 мг/сут. Эффективность лечения диабетической нейропатии оказалась аналогичной при использовании 600 мг и более высоких доз – 1200 и 1800 мг. Единственное преимущество высоких доз тиоктовой кислоты заключается в том, что эффект достигается быстрее. Однако при увеличении дозы повышается риск возникновения побочных реакций со стороны ЖКТ.

В существующих методических рекомендациях «Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом» приведен современный алгоритм лечения диабетической нейропатии, в котором кроме компенсации сахарного диабета ($HbA_{1c} < 7\%$) рекомендовано проводить симптоматическую терапию болевого синдрома и судорог (антидепрессантами и противосудорожными препаратами) и назначать Тиогамму и Мильгамму® комбинатом, подвела итог профессор Гурьева. Продолжила симпозиум д.м.н., профессор, руководитель Неврологического центра им. Б. М. Гехта Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», специалист в области лечения диабетической нейропатии Дина Мироновна МЕРКУЛОВА докладом «Взгляд невролога на терапию неврологических осложнений сахарного диабета».

«У неврологов не вызывает сомнений тезис А. С. Ефимова, что "... начинается диабет, как болезнь обмена, а заканчивается, как сосудистая патология", – начала Дина Мироновна. – При СД в несколько раз возрастает риск развития артериальной гипертензии, атеросклероза, мозгового инсульта, артерио-артериальной эмболии.

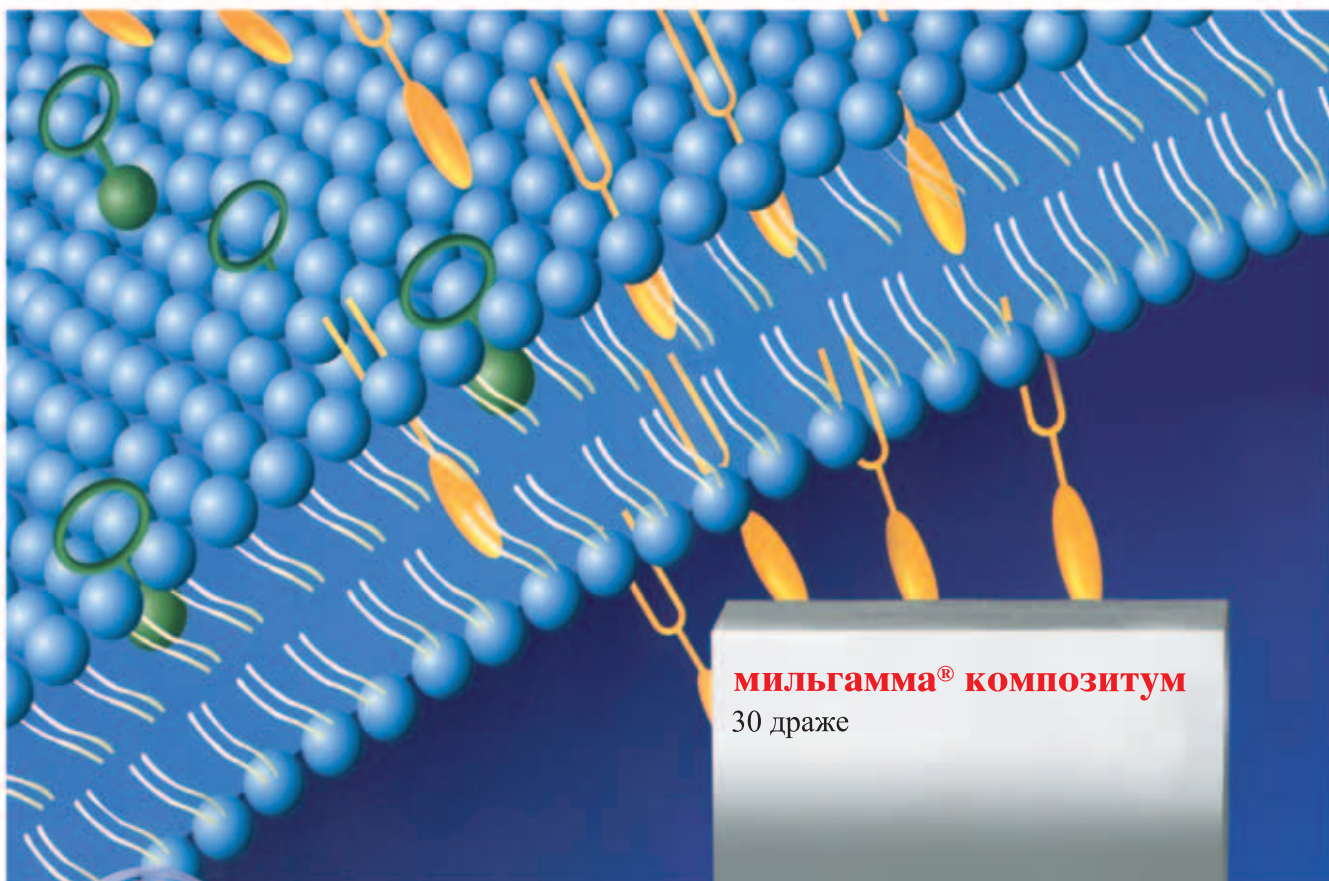
Более 50% нетравматических ампутаций связаны с СД. Ужасающие цифры: в США каждые 10 минут происходит 1 ампутация. Конечно, одно из самых частых осложнений СД – диабетическая нейропатия, которая встречается у 80–90% пациентов с СД».

Развитию осложнений, как правило, способствуют факторы, связанные с образованием свободных радикалов и КПП. КПП – конечный продукт комплекса биохимических реакций, в результате которых происходит нарушение структуры белковых субстанций, повреждение ДНК и ускорение процесса старения во всех системах и органах. В результате нарушения обменных процессов происходит избыточное образование свободных радикалов – молекул, обладающих повышенной реактивной способностью. Развивается окислительный стресс и происходит нарушение баланса анти- и прооксидантных систем в пользу последних. Свободные радикалы нарушают деятельность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и приводя к развитию диабетической нейропатии. Естественно, что препаратом выбора при лечении этих осложнений СД являются антиоксиданты – «ловушки свободных радикалов». Они, в первую очередь, снижают интенсивность окислительного стресса, восстанавливают энергетический баланс, усиливают функции собственных антиоксидантных систем организма, увеличивают эндоневральную кровоток и улучшают утилизацию глюкозы. Многочисленные контролируемые клинические исследования показали, что наиболее эффективным препаратом при лечении ДПН является альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, уменьшающая неврологическую симптоматику при ДПН. «Я бы хотела обратить ваше внимание на антиоксидант Тиогамма® (меглюминиевая соль тиоктовой кислоты), – отметила Дина Мироновна. – Преимущество этого препарата в том, что он участвует в окислительном де-

С самого начала...

Мильгамма® КОМПОЗИТУМ

сохраняет нервные волокна



Мильгамма® КОМПОЗИТУМ
30 драже



- Мильгамма® композитум содержит бенфотиамин, который блокирует основные молекулярные механизмы гипергликемического повреждения клеток¹⁾
- Мильгамма® композитум улучшает вибрационную и общую чувствительность, увеличивает скорость проведения по нерву^{2,3)}
- Предотвращает развитие микро- и макроангиопатии²⁾

Реклама



Литература:

1. Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003(3); 294-299 2. Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 104 (1996): 311-316
3. Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008 Nov; 116(10): 600-5.



карбоксилировании, усиливает утилизацию глюкозы клеткой, т.е. способствует лучшему потреблению кислорода». Его эффект заключается в увеличении скорости основного обмена, нормализации глюконеогенеза и кетогенеза. Препарат оказывает цито- и гепатопротективное действие, способствует восстановлению нормального аксонального транспорта в нервных волокнах. Тиогама[®] выпускается в 3 лекарственных формах: ампулы, таблетки, флаконы. Лечение начинают, как правило, с внутривенного введения. После курса инфузий в течение месяца Тиогама[®] принимается перорально. «Инфузионная форма не требует предварительного разведения, это очень важный момент, – подчеркнула профессор Меркулова. – Тиогама[®] быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте с высокой биодоступностью».

«Бытовое выражение “нервные клетки не восстанавливаются” почему-то завладело умами людей, в том числе и врачей, но этот тезис неверен, – продолжила Дина Мироновна. – Нервная система способна восстанавливать свою функцию посредством как количественных, так и качественных нейрональных перестроек». Это в равной мере относится и к периферическим нервам. Спраутинг – процесс восстановления в периферической нервной системе, характеризующийся отращиванием новых ветвей от аксонов нервных волокон. Традицион-

но это связывают с действием неотропных препаратов. Однако антиоксиданты, такие как Тиогама[®], тоже очень эффективны.

Неврологические осложнения СД очень коварны. С одной стороны, появляется онемение, и боль не ощущается, но есть другая боль, которая появляется вследствие прямого поражения соматосенсорной системы и приводит сначала к периферической, а затем к центральной сенситизации. Жалобы, на которые обычно указывает пациент, – это жгучая, стреляющая, стягивающая боль; другие сенсорные феномены – онемение, зябкость, зуд, жжение, покалывание, «мурашки». Иногда эти проявления бывают так многообразны и переплетены, что у врача может создаться впечатление функционального невротического расстройства. Существует опросник клинической оценки нейропатической боли DN4. Он очень прост в использовании и дает достаточно точные результаты диагностики.

При нейропатической боли назначают антиконвульсанты, антиоксиданты, антидепрессанты, витамины группы В. Антиконвульсанты, например, стали применять для лечения болевых синдромов с 40-х годов XX в. В 70–80-е годы наблюдался настоящий бум, когда была доказана эффективность фенитоина при лечении тригеминальной невралгии. Для лечения невралгии тройничного нерва впервые был использован антиконвульсант карбамазепин, близкий по своей структуре к трициклическим антидепрессантам. В настоящее время антиконвульсант последнего поколения габапентин (Габагамма[®], «Вёрваг Фарма», Германия) открыл новые перспективы в лечении нейропатической боли и множества других хронических болевых синдромов. Габагамма[®] (габапентин) близок по своей структуре к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), которая играет важную роль в механизмах подавления боли. Когда боль становится

хронической, запасы ГАМК могут истощаться. Габагамма[®] (габапентин) усиливает синтез ГАМК. Применение следует начинать с малых доз с постепенным увеличением, препарат необходимо титровать в течение 2 недель. Наличие дозировок 300 и 400 мг препарата Габагамма[®] позволяет титровать препарат более гибко, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

Для поддержания достаточной скорости биохимических процессов требуется комплекс витаминов группы В, включая тиамин и пиридоксин. Витамины группы В можно использовать отдельно, однако доказано, что гораздо эффективнее применять их комплексно. Один из эффективных комплексных препаратов – Мильгамма[®] композитум, который содержит бенфотиамин. Механизм действия этого нейротропного комплекса заключается в разрушении КПП – таким образом, лечение Мильгаммой[®] композитум является патогенетическим. «Подчеркну еще одну особенность Мильгаммы[®] композитум драже для перорального приема, – отметила профессор Меркулова. – Драже готовятся с помощью технологии раздельного наложения бенфотиамин и пиридоксина. Таким образом, эти компоненты не взаимодействуют между собой. Все остальные таблетированные препараты производятся по технологии прессования, у которой есть недостаток – компоненты перемешаны и могут взаимодействовать между собой». Таким образом, Мильгамма[®] композитум устойчива к воздействию тиамина в кишечнике: «Думаю, это очень нужный и перспективный препарат, – подчеркнула Дина Мироновна.

«При любом патологическом процессе существуют периоды, когда мы еще можем предотвратить его развитие, но в какой-то момент наступает точка невозвращения. И наша с вами задача – не допустить того, чтобы процессы стали необратимыми» – заключила профессор Меркулова. ✨

