

С.В. ПОДАЧИНА,
Е.С. ГУМЕНЮК,
МГМСУ

Диабетическая нейропатия. Профилактическое лечение

Сахарный диабет относится к группе заболеваний с метаболическими нарушениями. Этиопатогенетические механизмы сахарного диабета изучены не до конца. И, возможно, это является причиной трудностей при лечении и при достижении нормогликемии. Тяжесть любого заболевания всегда обусловлена развитием осложнений. И если при любом другом заболевании известно его начало и можно следить за течением и компенсацией состояния, то при сахарном диабете особенно 2 типа, это часто невозможно.

Заболевание начинается задолго до того, как пациент и врач о нем узнают. Первые признаки заболевания часто совпадают с изменениями на глазном дне, проявлениями нейропатии. Конечно, сегодня научные достижения по изучению сахарного диабета и его осложнений достигли высокого уровня и позволяют управлять этим заболеванием как врачу-эндокринологу, так и самому больному, и тем не менее заболеваемость сахарным диабетом неуклонно растет и смертность от осложнений сахарного диабета остается высокой.

Основной причиной хронических осложнений сахарного диабета является гипергликемия. Поддержание нормального уровня глюкозы в крови больных сахарным диабетом является достаточно сложной задачей. Наблюдение за больными сахарным диабетом позволило сделать заключение, что даже очень жесткий контроль уровня гликемии не позволяет избежать разви-

тия осложнений. Уровень глюкозы в крови достаточно мобильный показатель и избежать значительных колебаний уровня гликемии у больных сахарным диабетом не удается.

В настоящей статье речь пойдет о поражении нервной ткани у больных с декомпенсацией сахарного диабета. Диабетическая нейропатия – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета. По данным некоторых авторов периферическая форма нейропатии встречается у 95-100% больных. Такие крупные исследования, как UKPDS(1998) и DCCT(1993) доказали зависимость развития осложнений сахарного диабета от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена. Для пациентов СД типа 1 причиной развития диабетической нейропатии является длительность заболевания и уровень гликемии. Для больных СД типа 2 помимо этого значимы также гиперлипидемия и системная артериальная гипертензия.

Нервная ткань относится к инсулиннезависимым тканям. Глюкоза для нее является единственным энергосубстратом и утилизируется нервной клеткой без участия инсулина.

Для нормального функционирования нервной клетки необходима энергия (АТФ), процессы метаболизма глюкозы осуществляются и в теле нейрона, в его отростках и шванновских клетках (миелиновой оболочке), следовательно, все отделы нервной ткани способны синтезировать АТФ. Функция нервной клетки заключается в проведении нервного импульса, который за-

висит от градиента концентрации ионов K^+ и Na^+ внутри и вне клетки. АТФ необходима для поддержания активной работы Na^+/K^+ – АТФазы, фермента, участвующего в генерации нервного импульса и транспорта ионов против градиента концентрации. У больных сахарным диабетом в условиях относительного или абсолютного дефицита инсулина и, как следствие этого – гипергликемии, активизируется полиоловый шунт. Это путь утилизации глюкозы в инсулиннезависимых тканях, в том числе нервной. В условиях нормогликемии через полиоловый шунт утилизируется всего лишь около 1% глюкозы. При хронической гипергликемии возрастает утилизация глюкозы через полиоловый шунт, вследствие чего происходит частичное истощение ферментных систем (альдозоредуктазы и сорбитолдегидрогеназы). В нервных клетках, леммоцитах, идет накопление сорбитола и усиление процессов аутоокисления глюкозы с образованием кислородосодержащих свободных радикалов, истощение эндогенного антиоксиданта таурина, что еще более усиливает процессы перекисного окисления глюкозы и липидов. Накопление сорбитола приводит к осмотическим нарушениям, набуханию клеток и их гибели. Нарушение утилизации глюкозы через полиоловый шунт, снижение образования АТФ и снижение активности Na^+/K^+ – АТФазы, приводит к накоплению внутриклеточного Na^+ и структурным изменениям нейронов, снижению скорости проведения импульса по миелиновым волокнам у больных

сахарным диабетом. Накопление сорбитола в клетках способствует снижению поступления миоинозитола в клетку, из которого синтезируется фосфоинозитол – основной регулятор Na^+ / K^+ – АТФазы.

Хроническая гипергликемия является условием для процессов гликирования белков, в частности белковых структур нервного волокна. Гликирование – это процесс соединения альдегидной группы углеводной молекулы (глюкоза, фруктоза) и аминогруппы белковой молекулы без участия ферментов. Гликирование миелина приводит к нарушению проводимости по нервному волокну. Гликирование ферментов (альдозредуктазы, сорбитолдегидрогеназы) способствует еще большему энергетическому дефициту нервной клетки. Кроме того, процессам гликирования подвергаются ферменты, обладающие антиоксидантными свойствами (каталаза, супероксиддисмутаза и др.), что усиливает процессы оксидативного стресса. Наравне с метаболическими нарушениями на развитие нейропатии влияют и изменения эндоневральных капилляров – *vasa nervorum*. Гипергликемия является причиной развития эндотелиальной дисфункции с избыточной продукцией вазоконстрикторных факторов (эндотелин-1, ангиотензин), подавлением синтеза простагландина, NO (эндотелиального фактора релаксации) – сосудорасширяющих и антиагрегантных факторов. Роль оксида азота (NO) не ограничивается дилатацией локального участка сосудистого русла. Это вещество способно подавлять пролиферативный ответ гладкомышечных клеток сосудистой стенки, блокировать агрегацию тромбоцитов, окисление ЛПНП, адгезию молекул воспаления на эндотелиальных клетках, продукцию эндотелина и др. Изменения мелких сосудов, у больных сахарным диабетом, характеризуются эндотелиальной деструкцией с отложением фибрина, утолщением и фиброзом меди, избыточной продукцией коллагена, фибронектина, ламелина. Подобные изменения сосудов приводят к развитию ишемической гипоксии нервов, усилению анаэробного гли-

колиза с избыточным образованием лактата и низким синтезом АТФ.

Окислительный стресс – это один из наиболее важных механизмов развития поздних осложнений сахарного диабета. Условиями для избыточного образования свободных радикалов являются: гипоксия, снижение 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 NO, при окислении которой образуется высокотоксичное вещество ONOO (пироксинитрит). Усиливает деградацию NO 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 превалируют прооксидантные факторы. Современная фундаментальная наука ключевую роль в инициации повреждения эндоневрального кровотока отводит окислительному стрессу. В экспериментальной эндокринологии доказана эффективность влияния изосорбита нитрата (источник NO) на скорость проведения возбуждения по нервному волокну и улучшение эндоневрального кровотока.

Морфологические изменения нервной ткани у больных сахарным диабетом достаточно специфичны и отмечаются во всех отделах центральной, периферической и вегетативной нервной системы. Изменения характеризуются уменьшением числа аксонов в нервных стволах. В начале поражаются более тонкие, безмиелиновые волокна, в даль-

нейшем происходит истончение и демиелинизация нервных волокон, повреждение леммоцитов (шванновских клеток) вплоть до полной дегенерации. Все это приводит к денервации тканей, причем дегенеративные изменения происходят и в нервных ганглиях, в результате чего уменьшается число клеточных структур.

У больных сахарным диабетом в условиях относительного или абсолютного дефицита инсулина и, как следствие этого – гипергликемии, активизируется полиоловый шунт. Это путь утилизации глюкозы в инсулиннезависимых тканях, в том числе нервной. В условиях нормогликемии через полиоловый шунт утилизируется всего лишь около 1% глюкозы. При хронической гипергликемии возрастает утилизация глюкозы через полиоловый шунт, вследствие чего происходит частичное истощение ферментных систем (альдозредуктазы и сорбитолдегидрогеназы).

Первые клинические проявления диабетической полинейропатии (ДП) возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД типа 1. У пациентов, страдающих СД типа 2, проявления ДП выявляются одновременно с диагностированием заболевания. Явная форма периферической диабетической полинейропатии (ПДН), проявляется у 50 – 70% больных. Электромиографическое исследование позволяет выявлять ПДН 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 формирование трофических нарушений вплоть до язвенных дефектов тканей, нарушения потоотделения, изменения цвета кожных покровов и др. Нейропатическая боль – одно из самых сильных страданий больных СД, которое трудно поддается лечению. Большую проблему для

врача и пациента составляет диабетическая автономная (висцеральная) нейропатия (ДАН). В 1986 г. D.J. Ewing выделил две группы расстройств вегетативной регуляции у больных сахарным диабетом: клинически явное и бессимптомное течение ДАН, а также впервые показал зависимость продолжительности жизни больных с ДАН и без нее. Клинические проявления ДАН настолько разнообразны, что зачастую маскируют истинную причину плохого самочувствия больного. Наиболее опасной формой ДАН является кардиоваскулярная форма. Клиническими проявлениями этой формы являются синусовая тахикардия, ригидный сердечный ритм, ортостатическая гипотония, безболевая форма стенокардии и инфаркта миокарда, характерные изменения ЭКГ – депрессия ST, удлинение интервала QT, инверсия зубца T. Недостаточная осведомленность врачей, поздняя диагностика и отсутствие терапии в ранние стадии ДАН являются причиной инвалидизации и высокой смертности больных СД. Диабетическая автономная нейропатия желудочно-кишечного тракта с множественными дисфункциями на всех уровнях: рефлюкс-эзофагиты, дисфагии, тошнота, рвота, атония желудка и гастропарез, энтеропатия с усилением моторики кишечника с профузными поносами или стойкими, не поддающимися терапии запорами. Мочеполовые нарушения характеризуются эректильной дисфункцией у мужчин, мочевым рефлюксом, атонией мочевого пузыря. У больных с длительным течением сахарного диабета на фоне ДАН нарушается адреналин-опосредованная клиника гипогликемического состояния, которое характеризуется внезапным наступлением гипогликемии и более тяжелым течением.

Основным условием лечения и профилактики осложнений сахарного диабета является стойкая компенсация углеводного обмена. Но опыт работы с больными сахарным диабетом и собственная врачебная практика показывают, что даже тщательный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений, и первыми проявлениями диабетических осложнений являются именно симптомы периферической нейропатии. Профилактическое медикаментозное лечение осложнений сахарного диабета не является общепринятым в эндокринологической практике. Нет четких рекомендаций о назначении тех или иных лекарственных препаратов для профилактического лечения осложнений сахарного диабета. Но зная патогенетические механизмы осложнений сахарного диабета и патогенезы лекарственных препаратов, можно предположить возможность сдерживающего эффекта препаратов на развитие осложнений. К такой группе лекарственных средств можно отнести препараты с антиоксидантным действием. Лидером антиоксидантной терапии являются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты.

В последние годы препараты альфа-липоевой кислоты занимают ведущее место в метаболической терапии осложнений сахарного диабета. Альфа-липоевая кислота является коферментом 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 D.E. Estrada et al. (1996). Антиоксидантный эффект тиоктовой кислоты обусловлен на-

личием двух тиоловых групп в молекуле (отсюда приставка «тио»), а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ).

Экспериментальные и клинические исследования показали, что тиоктовая кислота не только обладает самостоятельным антиоксидантным действием, но и обеспечивает мощную работу других антиоксидантных звеньев в организме. В этом отношении ее протективное действие тесно связано с гомеостазом в системе глутатиона и убихинона.

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^+/K^+ – 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 чувствительность сенсорных нейронов к фактору роста нервов (Kunt et al., 2000), тем самым, восстанавливая структуру нерва и улучшая аксональный транспорт. Отмечено уменьшение активности Nf-kB фактора, усиливающего в условиях окислительного стресса выработку вазоконстрикторов.

Было проведено несколько крупных исследований (ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, SYDNEY, ORPIL, SYDNEY II), посвященных эффективности и безопасности альфа-липоевой кислоты для лечения нейропатических осложнений у больных сахарным диабетом. Исследования были посвящены подбору наиболее эффективной терапев-

Экспериментальные и клинические исследования показали, что тиоктовая кислота не только обладает самостоятельным антиоксидантным действием, но и обеспечивает мощную работу других антиоксидантных звеньев в организме. В этом отношении ее протективное действие тесно связано с гомеостазом в системе глутатиона и убихинона.



Тиоктацид®

α -липоевая (тиоктовая) кислота

Чувствую
ЖИЗНЬ...

Оригинальный препарат тиоктовой кислоты нового поколения для терапии диабетической полинейропатии

Тиоктацид® 600 Т (триметамоловая соль α -липоевой кислоты) в ампулах позволяет:

- избежать боли при внутривенной инфузии
- снизить риск аллергических реакций

Тиоктацид® БВ (новая лекарственная форма Быстрого Высвобождения) в таблетках:

- обеспечивает необходимую терапевтическую концентрацию действующего вещества в тканях
- обладает оптимальной фармакокинетикой



PLIVA

Компания в составе Барр Групп

Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.»
117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21;
e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>

тической дозы, долговременности терапии для достижения терапевтического эффекта, безопасности длительной терапии препаратами альфа-липовой кислоты. Исследование SYDNEY II – многоцентровое, плацебо-контролируемое исследование для оценки влияния различных доз Тиоктацида БВ (600, 1200, 1800 мг) на клинические проявления ДПН. Оценка проводилась по шкале TSS (шкала оценки интенсивности нейропатической боли, жжения, парестезий и онемения). В результате проведенного исследования получены статистически достоверные положительные результаты во всех исследуемых группах. Разница заключается в сроках наступления терапевтического эффекта. При назначении 600 мг улучшение самочувствия отмечалось через три недели лечения, при назначении более высоких доз улучшение самочувствия наступало в более короткие сроки.

Уменьшение клинических симптомов свидетельствует об улучшении метаболических процессов в нервном волокне и нормализации


функции нерва. Исследования, проводимые в Московском городском эндокринологическом диспансере, в Эндокринологическом научном центре, на кафедре эндокринологии и диабетологии МГМСУ, показали эффективность применения таблетированной формы препарата Тиоктацид БВ 600 мг в сравнении с интравенными формами на течение диабетической периферической нейропатии. Использование таблетированной формы позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях, более длительное, а также профилактическое.

Помимо применения α-липовой кислоты в терапии периферической нейропатии появляются данные о возможности использования ее в терапии других осложнений СД. Так, Keegan и соавт. отметили под воздействием α-липовой кислоты восстановление функции нитрических сосудов расширяющих нервных волокон, иннервирующих кавернозные тела, определив тем самым возможность применения α-липовой кислоты в терапии эректильной дисфункции при СД.

M. Melhem и соавт. выявили протективное действие α-липовой кислоты в развитии диабетической нефропатии у животных, больных СД.

В последнее время появляются данные о профилактическом применении α-липовой кислоты при диабетической ретинопатии.

Конечно, полностью подавить процессы окислительного стресса у больных сахарным диабетом, даже при хорошей компенсации заболевания едва ли возможно, назначая лечение α-липовой кислотой короткими курсами. Именно поэтому в последнее время появляется все больше данных о целесообразности длительного применения α-липовой кислоты с профилактической и лечебной целью.

Назначение Тиоктацида в дозе 600 мг в сутки в течение длительного времени (3-6 месяцев с перерывом 2-4 месяца) показывает улучшение общего самочувствия больных, уменьшение выраженности клинических проявлений периферической диабетической нейропатии и хорошую переносимость терапии. 

Список литературы:

- Аметов А. С., Строков И. А. Диабетическая полинейропатия настоящее и будущее Российские медицинские вести, 2001, т 4, № 1, с. 35-40.
- Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва. – 1998. – с. 138.
- Комелягина Е.Ю., Волковой А.К., Мысына Н.А., Анциферов М.Б. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии. Фарматека. – № 17 – 2006.
- Курасова Т.Л., Светлова Г.Н., Ходжиджирян Н.П., Петеркова В.А. Тиоктацид БВ – таблетированная форма тиоктовой кислоты в лечении периферической диабетической полинейропатии у детей и подростков. Фарматека. – № 5 – 2006.
- Лой П.А., Дик П.Ж., Циглер Д., Строков И., Новосадова М., Р. Самигулин. Неврологическая клиника Мейо, Рочестер, США; Институт по изучению диабета, Дюссельдорф, Германия, Академия последипломного образования, Москва, Россия. Внутривенное введение альфа-липовой кислоты улучшает симптомы нейропатии у пациентов с сахарным диабетом: исследование Сидней. Diabetologia, 2002, № 45, т.2.
- Мелешкевич Т.А., Гурьева И.В. «Тиоктацид БВ: последние исследования и новые возможности» Фарматека. – №3 – 2007;74-77.
- Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. с соавт. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с полинейропатией эффект антиоксидантной терапии. Бюлл. экспер. биол. и мед., 2000, № 10, стр. 437-442.
- Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. с соавт. Эффективность внутривенного введения трометаловой соли тиоктовой (α-липовой) кислоты при диабетической невропатии Журн. «Неврол. и психиат. им С.С. Корсакова», 1999, № 6, т. 99, стр. 18-22.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 1999 – Aug;22(8):1296-301.
- Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al., Oral Treatment With A-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy The SYDNEY II trial. Diabetes care 2006; 29: 2365-70.
- Dyck P.J., Kratz K.M., Kames J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort The Rochester Diabetic Neuropathy Study Neurology, 1993, v 43,817-830.
- DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy Ann Intern Med., 1995, v. 122, N 8, 561-568.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet 352 837-853, 1998.
- Low P.A., Nickander K.K., Tntschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy Diabetes, 1997, v 46, suppl 2, 38-42.
- Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy Diabetes Care, 1995, v. 18, 1160-1167.
- Ziegler D., Reljjanovic M., Mehnert H., Gnes F.A. a-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence from clinical trials Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999, v 107,421-430.
- Stracke H., Lmdermann A., Federlin K.A. benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1996, v 104, 311-316.
- Santiago J.V., Sonksen P.H., Boulton A.J.M. et al. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy effect on nerve function J Diab. Comp., 1993, № 7, 170-178.
- Keen H., Payan J., Allawi J. et al Treatment of diabetic neuropathy with γ-linolenic acid Diabetes Care, 1993, v 16, 8-15.
- Vimk A.1., Park T.S., Stansberry K.B. et al., Diabetic neuropathies. Diabetologia, 2000, v 43, 957-973
- Hounsom L, Tomlinson D A thioctic acid-gamma-linolenic acid conjugate protects neurotrophic support in experimental diabetic neuropathy Antioxidants in diabetes management NY Marcel Dekker, Inc, 2000, 155-167.
- Cameron N E , Cotter M A, Horrobb D H et al Effects of a-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats interaction with essential fatty acids Diabetologia, 1998, v 41, 390-399.
- Estrada D. Ewart H. et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid thioic acid. Diabetes 1996: 45: 1798-804.