



Диабетическая полиневропатия: многообразии клинических форм и единство патогенеза

Очевидно, что лечение сахарного диабета и его осложнений требует комплексного подхода и усилий врачей разных специальностей. Именно поэтому неудивительно, что симпозиум компании «Вёрваг Фарма», в рамках которого обсуждались вопросы, касающиеся механизмов патогенеза, клиники и различных форм диабетической полиневропатии, вызвал особый интерес среди неврологов, эндокринологов и терапевтов. Большое внимание на симпозиуме было уделено современным возможностям лечения диабетической полиневропатии с использованием патогенетической и симптоматической терапии.

Диабетическая полиневропатия: вопросы терапии

Как отметил профессор Андрей Борисович ДАНИЛОВ (д.м.н., кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), диабетическая полиневропатия (ДПН) – это наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД). Кроме того, ДПН является серьезным фактором риска развития других поздних осложнений этого заболевания. Среди них следует выделить диабетическую стопу (выявляется у 10% пациентов с сахарным диабетом и в 50–75% случаев становится причиной не-травматической ампутации), невропатический болевой синдром, а также вегетативную, или автономную, невропатию. Надо понимать, что перечисленные двигательные, чувствительные и вегетативные осложнения

обусловлены теми или иными поражениями волокон периферических нервов. Поражение моторных волокон при СД, как правило, бывает умеренным и ведет к мышечной атрофии и слабости в дистальных отделах нижних конечностей. При поражении сенсорных «толстых» волокон развивается сенсорная «безболевая» форма ДПН, которая проявляется нарушением тактильной и вибрационной чувствительности, снижением рефлексов, развитием грубых трофических нарушений, которые являются одним из факторов развития синдрома диабетической стопы. Поражение сенсорных тонких волокон клинически выражается невропатической болью: жгучими болями в стопах, усилением боли ночью, парестезиями, оне-



Профессор Ан.Б. Данилов

нием. Наиболее негативным прогностическим фактором является вегетативная (автономная) полиневропатия, которая развивается в результате поражения вегетативных волокон и проявляется ортостатической гипо-



Сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма»

тензией, тахикардией, гастропарезом, дизурией, импотенцией. Первостепенное значение в патогенезе ДПН отводится гипергликемии, в условиях которой активизируется каскад метаболических нарушений. Следует отметить, что даже короткого периода гипергликемии достаточно для повреждения клетки и запуска процесса апоптоза. Учитывая это, лечение пациентов с диабетической полиневропатией предполагает комплексный подход, который состоит из трех основных направлений: ранней интенсивной терапии СД для достижения его компенсации; патогенетической терапии, способствующей восстановлению пораженных нервов; симптоматической терапии, направленной на уменьшение выраженности болевого синдрома. Однако должная нормализация гликемии при СД после неопределенного периода гипергликемии не всегда предупреждает развитие ДПН, что объясняется феноменом гипергликемической памяти. В этой связи патогенетической терапии, которая включает использование антиоксидантов и активаторов транскетолазы, безусловно, отдается приоритет в лечении ДПН. Наиболее эффективными патогенетическими препаратами признаются препараты альфа-липоевой кислоты (Тиогама) и комбинации бенфотиамина с В₆ (Мильгамма композитум). Альфа-липоевая кислота, обладающая антиоксидантными свойствами, позволяет нейтрализовать действие окислительного стресса, который играет важную роль в развитии диабетических осложнений, и сбалансировать нарушенные окислительные и антиоксидантные процессы в организме. Одним из последствий окислительного стресса является снижение оксида азота, основно-

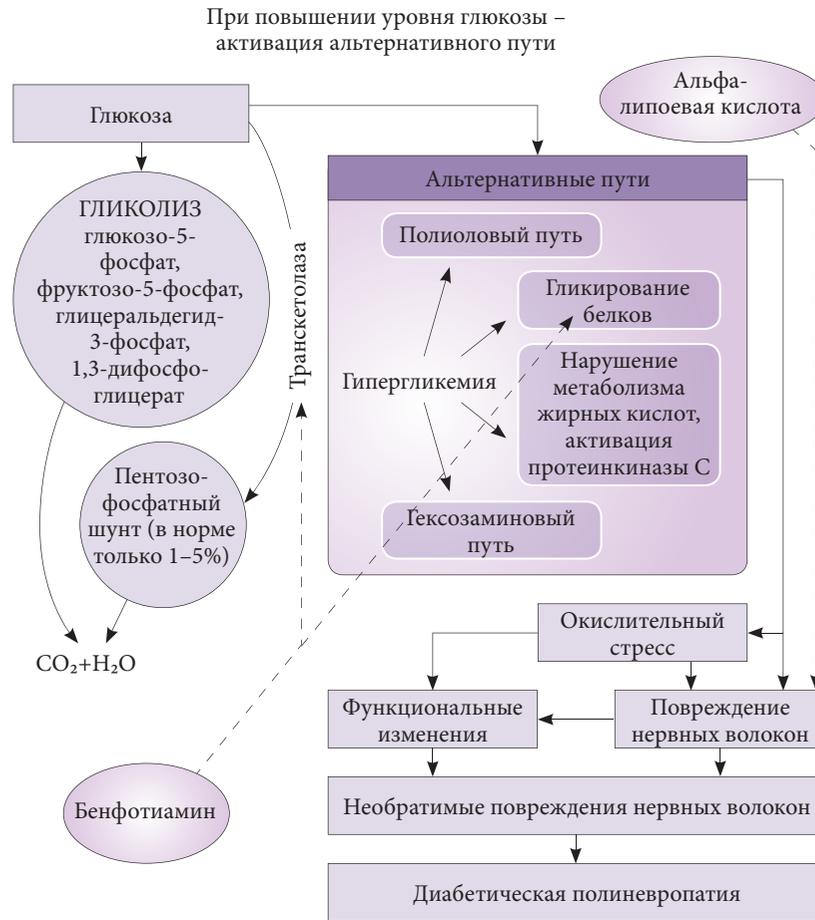


Рис. 1. Патогенез развития сахарного диабета. Точки приложения назначения патогенетической терапии альфа-липоевой кислоты и бенфотиамина

го регулятора расслабления сосудистой стенки, что приводит к ухудшению кровоснабжения нервных волокон и развитию их дисфункции. Кроме того, альфа-липоевая кислота влияет на энергетический метаболизм, оказывает нейротропное действие. Традиционная схема лечения больных с диабетической полиневропатией заключается в назначении внутривенных инфузий альфа-липоевой кислоты (Тиогама) по 600 мг ежедневно в течение 2–4 недель, после чего пациента переводят на пероральный прием препарата в течение 2–3 месяцев в суточной дозе 600 г.

Бенфотиамин – еще один важный компонент патогенетической терапии ДПН – повышает активность фермента, направляющего метаболизм глюкозы на естественный путь, – транскетолазы, тем самым блокируя аномальные пути гликолиза (рис. 1)¹. Активируя транскетолазу, бенфотиамин улучшает микроциркуляцию и защищает нервную ткань от конечных продуктов гликирования, не давая прогрессировать невропатии у больных сахарным диабетом. В этой связи бенфотиамин – это не просто витамин для больных диабетом, а нейротропный компонент, ко-

Неврология

¹ Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nat. Med. 2003. Vol. 9. № 3. P. 294–299.



торый по праву занимает свое место в терапии осложнений СД. Пиридоксин активирует синтез нейромедиаторов – норадреналина и серотонинов. Бенфотиамин и пиридоксин входят в состав Мильгаммы композитум (препарат назначается по 1 драже 3 раза в сутки в течение 4–6 недель). Симптоматическая терапия подразумевает назначение противо-

болевой терапии. Препаратами первого ряда для купирования боли у больных ДПН являются прегабалин, габапентин (Габагамма), амитриптилин, дулоксетин и венлафаксин, препаратами второго ряда – трамадол и опиоиды. Кроме того, симптоматическая терапия может быть назначена с целью коррекции вазомоторных и трофических нарушений, устранения судорог в ко-

нечностях, коррекции минеральной плотности костной ткани при развитии остеопороза и т.д. В заключение профессор Ан.Б. Данилов подчеркнул, что терапия больным с неврологическими осложнениями сахарного диабета должна назначаться осознанно, основываться на патогенезе заболевания и включать препараты с доказанной эффективностью и безопасностью.

Диабетическая вегетативная полиневропатия. Кардиоваскулярные проявления

По данным, представленным в докладе профессора Олега Семеновича ЛЕВИНА (д.м.н., зав. кафедрой неврологии РМАПО), клинически значимая невропатия выявляется примерно у 25% больных СД, при углубленном неврологическом исследовании – у 50% пациентов. При применении электрофизиологических методов, а также исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности доля пациентов с ДПН достигает 90%. Среди факторов риска поражения нервной системы у больных диабетом О.С. Левин отметил плохой контроль диабета, длительность заболевания, возраст, метаболический синдром и курение. При этом если у больных СД 1 типа симптомы полиневропатии наиболее быстро нарастают в первые 2–3 года заболевания, после чего стабилизируются, то при СД 2 типа тенденция к прогрессированию наблюдается в течение всего заболевания.

В зависимости от клинической картины выделяют моторные, сенсорные и вегетативные полиневропатии. Вегетативные проявления полиневропатии весьма многообразны и могут выражаться нарушениями сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта, потоотделения, а также нарушением зрачковой иннервации и вазомоторными/трофическими нарушениями. Именно наблюдаемые системные соматические расстройства позволяют заподозрить у больных СД вегетативную полиневропатию.

Ведущим симптомом вегетативной полиневропатии считается кардиоваскулярная дисфункция, которая проявляется:

- ортостатической гипотензией;
- гипотензией после приема пищи;
- гипертонзией в положении лежа;
- нарушением суточного ритма АД;
- удлинением интервала QT – риск развития желудочковой аритмии (экстрасистолии, тахикардии или фибрилляции);
- синдромом постуральной тахикардии;
- снижением толерантности к физической нагрузке;
- безболезненной ишемией миокарда;
- снижением вариабельности сердечного ритма/фиксирован-



Профессор О.С. Левин

ным пульсом/тахикардией покоя.

В норме симпатическая нервная система обеспечивает поддержание АД при переходе из положения лежа в положение сидя и стоя. У больных вегетативной невропатией нарушаются физиологические суточные колебания АД, что клинически проявляется головокружением, выраженной слабостью, нечеткостью зрения, бледностью, сердцебиением, тревогой, тошнотой.

Какие методы диагностики позволяют выявлять кардиоваскулярную невропатию? Для начальной диагностики профессор О.С. Левин порекомендовал использовать тест Шеллонга, или ортостатическую пробу. Артериальное давление и частоту пульса измеряют при переходе из горизонтального положения в вертикальное и обратно. Снижение систолического

Оптимальная по соотношению «польза/риск» пероральная доза альфа-липоевой кислоты (препарат Тиогама) при лечении симптоматической диабетической невропатии составляет 600 мг/сут.



Сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма»

АД более чем на 20 мм рт. ст., диастолического АД – на 10 мм рт. ст. свидетельствует о наличии у пациента ортостатической гипотензии. Однако ортостатическая гипотензия может быть обусловлена и другими факторами, поэтому больному для подтверждения сердечно-сосудистой невропатии необходимо пройти тест на исследование дыхательной аритмии, во время которого оценивается изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании. В норме разница между максимальной (вдох) и минимальной (выдох) ЧСС должна быть не менее 10 ударов в минуту. По мнению профессора О.С. Левина, данный тест с целью скрининга рекомендуется проводить у больных СД ежегодно. Для выявления выраженных изменений достаточно регистрации ЭКГ во время одного глубокого вдоха. Выявление на ЭКГ дыхательной аритмии позволяет исключить вегетативную невропатию.

Как известно, основные стратегии лечения диабетической полиневропатии включают оптимальный контроль сахарного диабета и патогенетическую терапию альфа-липоевой кислотой (Тиогаμμα) и нейротропными комплексами витаминов группы В (Мильгаμμα и Мильгаμμα композитум).

Эффективность и безопасность применения альфа-липоевой кислоты (Тиогаμμα) в терапии вегетативных проявлений диабетической полиневропатии были подтверждены целым рядом крупнейших рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований (ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, SYDNEY II).

Так, например, в исследовании SYDNEY (Symptomatic Diabetic

Neuropathy Trial) изучалась эффективность трехнедельного курса внутривенной терапии альфа-липоевой кислотой в отношении клинических проявлений полиневропатии у пациентов с СД 1 и 2 типов². Внутривенная терапия альфа-липоевой кислотой 600 мг/сут показала значительно лучшие по сравнению с плацебо результаты по шкалам TSS (Total Symptom Score) и NIS (Neuropathy Impairment Score), а также по показателям скорости нервной проводимости. Кроме того, 80% пациентов и 2/3 неврологов оценили эффективность альфа-липоевой кислоты как очень хорошую/хорошую. Таким образом, исследование SYDNEY подтвердило высокую эффективность и переносимость альфа-липоевой кислоты.

В исследовании SYDNEY II сравнивалась эффективность различных доз препарата альфа-липоевой кислоты (600, 1200, 1800 мг) в отношении купирования клинических проявлений ДПН³. Были получены статистически достоверные положительные результаты во всех исследуемых группах. Различия наблюдались лишь в сроках наступления терапевтического эффекта. При увеличении дозы скорость наступления эффекта коррелировала с повышением риска нежелательных реакций, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта. Именно поэтому авторами исследования был сделан вывод о том, что оптимальная пероральная доза альфа-липоевой кислоты при лечении симптоматической диабетической невропатии в соотношении «польза/риск» составляет 600 мг/сут.

В отечественном исследовании была подтверждена высокая эф-

В патогенетической терапии ДПН доказана эффективность применения альфа-липоевой кислоты (Тиогаμμα) и нейротропных комплексов витаминов группы В (Мильгаμμα и Мильгаμμα композитум).

фективность включения бенфотиамина наряду с альфа-липоевой кислотой в лечение больных с проявлениями диабетической автономной полиневропатии. В исследовании приняли участие пациенты с метаболическим синдромом и различными нарушениями углеводного обмена, у которых в большинстве случаев признаки вегетативной дисфункции при наличии СД 2 типа были проявлениями автономной невропатии. Было показано, что Тиогаμμα и Мильгаμμα композитум сравнимы по эффективности в улучшении показателей вариабельности сердечного ритма. Применение комбинации этих препаратов в большей степени, чем монотерапия альфа-липоевой кислотой, позволяло добиться значительного и комплексного эффекта при сердечно-сосудистой автономной невропатии и моторной функции желчного пузыря при гастроинтестинальной ее форме⁴.

Таким образом, эффективность альфа-липоевой кислоты (Тиогаμμα) и нейротропных комплексов витаминов группы В (Мильгаμμα и Мильгаμμα композитум) подтверждена в различных отечественных и зарубежных исследованиях, что позволяет широко использовать их в патогенетической терапии ДПН.

² *Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al.* The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: The SYDNEY Trial // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.

³ *Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al.* Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: The SYDNEY 2 Trial // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.

⁴ *Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Паленый А.И., Караханян К.С.* Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена // *Лечащий врач*. 2009. № 1. С. 64–66.

**Феномен гипергликемической памяти нервных волокон**

Выбор терапии сахарного диабета основывается на целевых уровнях HbA1c, определяемых возрастом больного и наличием осложнений. Как отметила профессор Марина Владимировна ЖУРАВЛЕВА (д.м.н., кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), удержание показателей гликированного гемоглобина в пределах рекомендованных норм – важная задача широкого круга специалистов. Это обусловлено тем, что увеличение уровня HbA1c даже на 1% является предиктором риска развития тяжелых осложнений, таких как связанная с диабетом периферическая сосудистая патология (43%), микрососудистые заболевания (37%), инфаркт миокарда (14%) и др.

Несмотря на современные достижения в лечении сахарного диабета, диагностика, предупреждение и лечение осложнений этого заболевания представляют большую медико-социальную проблему. К наиболее частым и тяжелым осложнениям диабета относится диабетическая полиневропатия, которая является причиной ампутаций, ранней инвалидности и в ряде случаев – внезапной смерти. Патогенез развития полиневропатии включает комплекс различных нарушений, который изначально связан с гипергликемией и заканчивается тяжелым повреждением нейрональной ткани.

Какие основные клинические проявления заболевания должны вызвать настороженность не только неврологов, эндокринологов, но и врачей общей практики? Первичными типичными симптомами могут быть жжение, ощущение покалывания, боли в голенях и стопах. Существуют различные инструментальные методы, которые позволяют диагностировать периферическую невропатию на самых ранних этапах. Это иссле-

дование вибрационной чувствительности с помощью камертона, тактильной чувствительности, температурной и болевой чувствительности.

Профессор М.В. Журавлева подчеркнула, что 50% случаев ДПН проявляется клинически и большинство из симптомов поддается излечению, что делает раннюю диагностику и терапию ДПН особенно актуальными. Оптимальный контроль гликемии считается признанным подходом к предупреждению или замедлению развития невропатии. «Однако с определенной долей вероятности можно говорить о том, что этот каскад патологических реакций не завершается после того, как мы нормализовали уровень сахара. Это можно сравнить с течением развития атеросклероза, который даже при нормализации уровня холестерина не может ретроспективно возвратиться к тем исходным данным, которые были до разрушения клетки или эндотелиальной дисфункции», – пояснила профессор М.В. Журавлева. Признанная концепция гипергликемической, или метаболической, памяти подразумевает, что даже после нормализации уровня глюкозы у больных СД продолжают развиваться сосудистые осложнения. Именно поэтому независимо от уровня глюкозы крови необходимо как можно раньше начинать лечение осложнений.

При диабетической невропатии, независимо от этиологического фактора, выделяют два типа патологических процессов – поражение аксона и демиелинизацию нервного волокна. Одной из важнейших стратегий предупреждения микрососудистых осложнений СД является активация транскетолазы – фермента, ограничивающего скорость пентозофосфатного пути. Кофактор транскетолазы – тиаминпирофосфат, активный метаболит бенфотиамина, – ингибирует дальней-

*Профессор М.В. Журавлева*

шие патологические пути метаболизма глюкозы. Иначе говоря, при высокой концентрации глюкозы ее поток может быть переключен с гликолитического пути на пентозофосфатный путь, однако это возможно лишь при полной активации транскетолазы ее кофактором. Бенфотиамин существенно повышает активность транскетолазы и эффективно блокирует аномальные пути гликолиза.

В чем особенности бенфотиамина с точки зрения фармакологии? Бенфотиамин – это жирорастворимая, липофильная химическая структура, имеющая высокую биодоступность. Его абсорбция коррелирует с режимом дозирования, она не разрушается тиаминазой кишечника и имеет определенные приятные органолептические свойства. Бенфотиамин, входящий вместе с пиридоксином в состав препарата Мильгамма композитум, блокирует избыточное образование конечных продуктов гликирования (КПГ), защищая нервную ткань от КПГ путем активации транскетолазы. Активный метаболит В₆ – пиридоксин – напрямую препятствует избыточному образованию КПГ. Таким образом, Мильгамма композитум представляет собой нейротропный комплекс блокаторов КПГ.

Результаты клинических исследований демонстрируют выраженный положительный эффект через

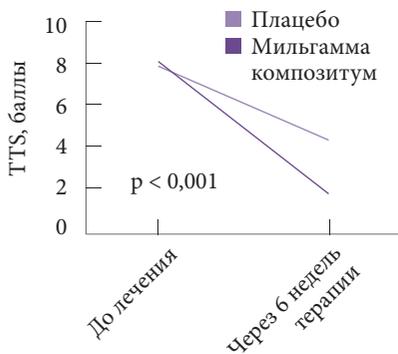


Рис. 2. Оценка динамики симптомов ДПН (шкала TTS) на фоне приема Мильгаммы композитум и плацебо

6 недель применения Мильгаммы композитум у пациентов с синдромом диабетической стопы. После курса лечения достоверно снизилась выраженность всех позитивных невропатических симптомов, улучшилась вибрационная чувствительность. Кроме того, после курса приема препарата Мильгамма композитум увеличивалась скорость проведения нервного импульса⁵.

В отечественном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании оценивалась эффективность Мильгаммы композитум в лечении больных СД 2 типа, осложненного диабетической

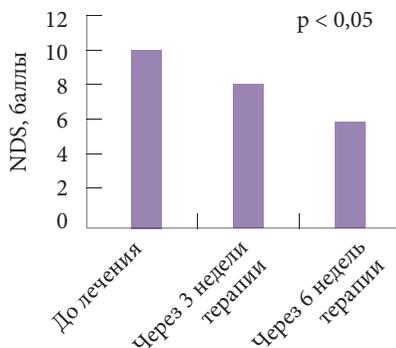


Рис. 3. Оценка невропатического дисфункционального счета (шкала NDS) у пациентов, принимающих Мильгамму

полиневропатией. В течение 6 недель 40 пациентов принимали Мильгамму композитум по 1 драже 3 раза в день, 15 пациентов получали водорастворимые витамины В₁ и В₆ (по 100 мг), 15 человек – плацебо. Оценка динамики симптомов по шкале TSS продемонстрировала достоверное улучшение в группе пациентов, принимавших Мильгамму композитум, по сравнению с группами пациентов, получавших водорастворимые витамины и плацебо (рис. 2)⁶. Мильгамма композитум имеет широкий спектр применения – ее назначают для лечения невритов, невралгии, полиневропатии, ми-

алгии, корешковых синдромов, ретробульбарных невритов, парезов лицевого нерва, системных неврологических заболеваний, обусловленных доказанным дефицитом витаминов В₁ и В₆. Комбинация витаминов В₁, В₆ и В₁₂ в препарате Мильгамма обеспечивает торможение ноцицептивных нейронов в дорсальных ядрах спинного мозга и в ядрах таламуса за счет стимуляции норадренергических и серотонинергических антиноцицептивных систем. «Этот препарат имеет очень длительный жизненный цикл и через 3–6 недель применения у пациентов демонстрирует выраженное улучшение показателей чувствительности по шкале NDS (рис. 3)⁷», – подчеркнула профессор М.В. Журавлева. Надо учитывать, что Мильгамма предназначена для начального этапа метаболической терапии, а Мильгамма композитум – для длительного применения с целью блокирования КПП. В заключение профессор М.В. Журавлева напомнила, что Мильгамма и Мильгамма композитум давно и с успехом применяются в клинической практике, использование их в терапии ДПН является патогенетически обусловленным и клинически доказанным.

Заключение

В ходе симпозиума были приведены убедительные доказательства того, что полноценное лечение диабетической полиневропатии невозможно без патогенетической терапии. Патогенетическая терапия подразумевает назначение альфа-липоевой кислоты (Тиогаμμα) и нейротропных комплексов витаминов группы В

(Мильгамма и Мильгамма композитум). Включение препарата Тиогаμμα в комплексное лечение больных диабетической невропатией позволяет устранить проявление клинических симптомов, нейтрализовать окислительный стресс и усилить антиоксидантную защиту организма в целом. Нейротропные комплексы Мильгамма и Мильгамма компо-

зитум не только оказывают анальгезирующее действие, но и улучшают функциональное состояние нерва за счет блокирования образования конечных продуктов гликирования. Применение комбинации препаратов Мильгамма композитум и Тиогаμμα позволяет добиться более значительного и выраженного эффекта при кардиоваскулярной невропатии и дисфункции желчного пузыря. *

⁵ Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом Мильгамма 100 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998. № 9. С. 30–32.

⁶ Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии // Клиническая фармакология и терапия. 2003. № 2. С. 6–9.

⁷ 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. Vol. 116. № 10. P. 600–605.

Неврология