



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава
России, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Диабетическая полиневропатия: повторение пройденного

С.В. Подачина

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, svetlo-vodoley@mail.ru

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – осложнение сахарного диабета, ключевую роль в развитии которого играет избыточная продукция активных форм кислорода и окислительный стресс. Автор излагает современные представления о патогенезе, диагностике и методах лечения ДПН. В качестве патогенетической терапии ДПН применяются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты и комплексные препараты витаминов группы В.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, альфа-липоевая кислота, бенфотиамин

Диагноз диабетической полиневропатии (ДПН) ставится при наличии симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов у больных сахарным диабетом (СД) после исключения других причин (Международное руководство по амбулаторному ведению пациентов с диабетической периферической невропатией, 1995) [1].

Распространенность ДПН варьирует от 30 до 90%. Предположительно, такой разброс значений определяется различиями в используемых диагностических критериях. Эпидемиологические исследования позволяют

предположить, что клинически явные формы ДПН регистрируются примерно у 50% больных СД [2, 3].

Диабетическая невропатия существенно снижает качество жизни больных, является главной причиной развития синдрома диабетической стопы, нетравматических ампутаций. В связи с этим большое значение приобретают методы раннего выявления ДПН и возможной профилактики этого осложнения СД. Тем более что оценить клинические симптомы заболевания и провести простые исследования могут врачи разного профиля как в условиях стационара, так и амбулаторно.

Патогенез ДПН

Большинство периферических нервов являются смешанными и содержат двигательные, чувствительные и автономные волокна, которые поражаются при ДПН. Основная функция нервного волокна – проведение импульса. В зависимости от диаметра выделяют тонкие и толстые нервные волокна. По тонким волокнам А-дельта и С передается информация о боли, прикосновении, температуре. Толстые волокна А-альфа и А-бета обеспечивают вибрационную чувствительность и проприоцепцию. Различают также миелинизированные и немиелинизированные волокна. Толстые волокна всегда бывают миелинизированными [4].

Патогенетические механизмы ДПН достаточно хорошо изучены. Развитие диабетических осложнений инициирует гипергликемия. Связь гипергликемии и диабетических осложнений четко продемонстрирована в таких крупных проспективных исследованиях, как DCCT (Diabetes Control and Complications Trial – Исследование контроля сахарного диабета и осложнений, 1993) и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study – Про-



спективное изучение сахарного диабета в Великобритании, 1998). Осложнения СД возникают в результате токсического воздействия гипергликемии, а у больных СД 2 типа еще и из-за гиперлипидемии с высоким уровнем триглицеридов и артериальной гипертензии [5, 6].

Повреждающее действие гипергликемии на ткани ограничено влиянием на несколько типов клеток, а именно на эндотелиальные клетки сетчатки глаза, мезангиальные клетки почечных клубочков, нейроны и шванновские клетки периферических нервов. Гипергликемия оказывает повреждающее действие на клетки, которые имеют малое число или вообще не имеют рецепторов к инсулину, и глюкоза в них поступает по градиенту концентрации без каких-либо препятствий (в основном это эндотелиальные клетки и клетки нервной ткани). В таких клетках при гипергликемии скорость трансмембранного транспорта глюкозы остается высокой, что повышает ее внутриклеточную концентрацию [7].

Большинство других видов клеток устойчивы к повышению уровня глюкозы в крови, так как они способны подавлять транспорт глюкозы через клеточные мембраны. В инсулиннезависимых тканях, таких как нервная ткань и эндотелий сосудов (в том числе сосудов почек и глаз), глюкоза или фруктоза могут превращаться в полигидроксильный спирт – сорбит (полиоловый путь обмена углеводов). Эта реакция контролируется ферментом альдозоредуктазой. Образовавшийся сорбит под влиянием фермента сорбитдегидрогеназы переходит во фруктозу, а фруктоза и сорбит в названных тканях являются физиологическими продуктами обмена веществ. Однако у больных СД вследствие гипергликемии и повышения уровня глюкозы в инсулиннезависимых тканях резко повышается активность полиолового пути превращения углеводов. Сорбит и фруктоза, накапливаясь в клетках в чрезмерном количестве, дают

гиперосмотический эффект. В результате сорбит и фруктоза теряют способность диффундировать во внеклеточную среду, развивается отек пострадавших клеток. При высокой активности полиолового пути усиливается потребление клеткой никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), который необходим для регенерации восстановленного глутатиона, важного внутриклеточного антиоксиданта. Таким образом, клетки становятся более уязвимыми к окислению.

Другим серьезным механизмом поражения тканей является образование конечных продуктов гликирования белков. Они возникают в результате взаимодействия метилглиоксаля (продукта метаболизма глюкозы в анаэробном пути окисления) с аминокислотами белковых молекул. Избыточно гликированные белковые молекулы меняют транскрипцию генов и структуру белков внутриклеточных органелл, в частности митохондрий клеток, клеточных мембран, циркулирующих белков крови, что приводит к воспалительным изменениям и сосудистым нарушениям [8].

Повышение активности протеинкиназы С – еще один путь повреждения тканей у больных СД. Активация протеинкиназы С приводит к повышению активности ядерного фактора каппа-В (NF-каппа-В), подавляющего эндотелиальную синтазу оксида азота, и эндотелина-1 – мощного вазоконстриктора, маркера эндотелиальной дисфункции. Как следствие, усиливается синтез ростовых факторов (transforming growth factor beta, TGF-бета) и ингибитора активатора плазминогена 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1). Нарушается кровоток, возникает окклюзия капилляров. Усиление гексозаминового пути в результате гипергликемии также приводит к повышению уровня PAI-1 и TGF-бета и к изменению структурных белков и клеточных рецепторов [9].

Многолетние исследования показали, что все вышеуказанные

механизмы являются следствием повышения продукции свободнорадикального супероксидного аниона и образующихся из него активных форм кислорода (АФК) [10, 11].

Супероксидный анион снижает активность ключевого фермента в процессе окисления глюкозы – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, из-за чего резко увеличиваются уровни всех метаболитов глюкозы в гликолитическом пути окисления и они «вытесняются» в патологические пути метаболизма. Супероксидный анион образуется в условиях избыточного поступления продуктов метаболизма глюкозы на митохондриальные мембраны, а внутриклеточная гипергликемия увеличивает число доноров электронов в митохондриях и резко усиливает продукцию супероксидного аниона [12]. Таким образом, основными механизмами в развитии осложнений у больных СД являются избыточная продукция АФК и окислительный стресс. У пациентов с инсулинорезистентностью и высоким уровнем триглицеридов образование АФК обусловлено еще и окислением свободных жирных кислот в митохондриях клеток эндотелия, что утяжеляет повреждения клеток. У пациентов с резистентностью к инсулину без гипергликемии именно окисление свободных жирных кислот с высоким образованием АФК приводит к атеросклеротическому поражению сосудов и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Морфологическим субстратом поражения нерва является потеря миелина в миелинизированных волокнах (демиелинизация), поражение аксонов нервов (аксональная дегенерация) и, как следствие, нарушение проведения нервного импульса.

Другие причины поражения периферических нервов при СД (алкоголизм, аутоиммунные заболевания, витаминдефицитные состояния, отравления, идиопатические невропатии, гипертиреоз, инфекции и проч.) могут



составлять до 10% случаев. Злоупотребление алкоголем вызывает выраженные метаболические изменения в нервном волокне и часто сочетается с поражением нерва у больных СД.

Диагностика ДПН

Для больных СД большое значение имеет ранняя диагностика осложнений. В связи с этим особенно важны регулярные опросы, осмотры, лабораторные и другие диагностические исследования.

В 1998 г. в Сан-Антонио на совещании эндокринологов и невропатологов был достигнут консенсус в отношении проведения комплекса из 5 методов обследования больных для диагностики невропатии. Этот комплекс включает следующие методики: составление опросника по симптомам, клиническое обследование, количественные сенсорные тесты, изучение скорости проведения импульса по нерву и автономные функциональные тесты. На этом совещании впервые было предложено разделять невропатию на доклиническую (при отсутствии симптомов) и клиническую (при наличии симптомов) стадии [14].

ДПН обычно начинается с сенсорных нарушений в пальцах стоп. С прогрессированием ДПН уровень поражения постепенно поднимается вверх, симметрично на обеих нижних конечностях. При «высоком» снижении чувствительности на ногах (голени) может нарушаться чувствительность пальцев кистей рук – по типу «носки – перчатки». Нарушение чувствительности связано с поражением тонких и толстых нервных волокон. Нарушаются все чувствительные функции: тактильная, температурная, вибрационная, болевая. Эти негативные симптомы выявляются при обследовании больного и характеризуют степень выраженности невропатического дефицита. Позитивные симптомы – боль, парестезии, жжение – проявляются примерно у 25% больных СД. Боль – это симптом раннего, обратимого поражения

нервного волокна. Наличие болевой симптоматики связывают с процессами регенерации нерва. Боль может проявляться по-разному. Острая боль, предположительно, связана с избыточным отложением сорбитола и фруктозы в нервной ткани, отеком и часто купируется нормализацией гликемии.

Нарушение иннервации мышц постепенно приводит к миопатическим расстройством, мышечной атрофии. Выявление нарушенного мышечного тонуса у больных СД свидетельствует о более глубоком поражении нервного волокна. При атрофии внутренних мышц стопы отмечается опущение свода стопы, формирование плоской стопы. Дисфункция сгибателей и разгибателей пальцев стоп приводит к формированию типичных невропатических деформаций – молоткообразных и когтевидных пальцев. На подошвенной поверхности стоп выступают головки метатарзальных костей. Слабые мышцы стоп, деформации, нарушение чувствительности и связанное с этим нарушение проприоцепции приводят к развитию стопы риска и указывают на глубокие поражения периферических нервов. Если не проводить лечение, развиваются невропатические язвы или остеоартропатия (сустав Шарко) с остеоллизисом и деструктивными процессами в костях. Невропатические язвы быстро инфицируются, что опасно развитием флегмоны и ампутацией [10]. Эпидемиологические исследования показали, что язвы стоп развиваются у 4–10% больных СД. А в 5–8 случаях на 1000 проводится ампутация [15].

Диагностика ДПН не представляет трудностей и может быть проведена врачами разных специальностей. Клинические диагностические исследования периферической сенсорной невропатии складываются из двух частей: оценки симптомов и клинического неврологического обследования с применением тестов для оценки степени выраженности

неврологических расстройств. При наличии у пациента болевого синдрома необходимо провести дифференциальную диагностику между невропатической болью и болью, связанной с окклюзией магистральных сосудов ног. Ишемические боли, возникающие при физической нагрузке, низкая кожная температура нижних конечностей, снижение пульсации сосудов стоп – основные симптомы окклюзивного поражения сосудов ног. Болевой синдром при невропатической форме характеризуется болями в ночное время, которые уменьшаются при физической нагрузке, пульсация сосудов остается удовлетворительной, температура кожи стоп – нормальной.

Количественная оценка выраженности симптомов невропатии проводится в соответствии со шкалами невропатического симптоматического счета (Neuropathic Symptom Score – NSS) или общего симптоматического счета (Total Symptoms Score – TSS), предложенными D. Ziegler и соавт. (1996) [4]. Для подсчета баллов по NSS рекомендуется заполнить опросник, в котором анализируются наличие и выраженность следующих симптомов невропатии: парестезии, жжения, онемения, боли, судорог, гиперестезии. Каждому симптому присваивается балл: 0 баллов выставляется при отсутствии симптомов, 1 балл – при невыраженной симптоматике и 2 балла – при значительной выраженности симптомов. Общая сумма баллов и определяет степень ДПН. Поясним на примере.

Пациентка 52 лет страдает СД 1 типа в течение 30 лет. Жалуется на онемение подошвенной поверхности обеих стоп, жжение в стопах, боли в ночное время и судороги в икроножных мышцах. Сумма баллов по шкале NSS (жжение – 2, покалывание – 1, боль в ночное время – 2, судороги – 1) равна 6. Заключение: у больной имеются симптомы периферической невропатии. Больная нуждается в неврологическом обследовании.



Шкала NSS обычно используется для оценки выраженности симптомов невропатии при применении того или иного вида лечения. Шкала TSS включает исследование четырех невропатических симптомов: боли, жжения, парестезий, онемения, которые оцениваются по интенсивности и частоте возникновения [4]. Максимальное количество баллов по шкале TSS составляет 14,64 – все четыре симптома присутствуют постоянно с выраженной интенсивностью. Если выраженность симптомов по шкале TSS превышает 5 баллов, необходимо проводить симптоматическое лечение.

Для объективной оценки сенсорных расстройств наиболее широко применяются такие методы, как исследование болевой, температурной, тактильной и вибрационной чувствительности и рефлексов (ахилловых и коленных). При определении порога чувствительности у больных СД исследование проводится от периферии к центру. Во время исследования чувствительности больной должен лежать на спине в спокойном состоянии. Тактильная чувствительность оценивается с помощью прикосновения волокном ваты или 10-граммовым монофиламентом. Тактильная чувствительность считается не нарушенной, если пациент ощущает прикосновение. Для оценки болевой чувствительности может использоваться тупая игла или специализированный прибор, позволяющий стандартизировать укол: неврологическая ручка (Neuropen) или зубчатое колесо (Pin-wheel). Порогом нарушения болевой чувствительности признается уровень, с которого пациент начинает ощущать боль от укола. Например, пациент ощущает боль только в области середины стопы. Оценка температурной чувствительности проводится при помощи предметов с различной температурой (теплопроводностью). Для этой цели чаще всего используют прибор Tip-Term. Порогом тем-

пературной чувствительности считается тот уровень, с которого пациент начинает ощущать разницу температур. Например, пациент указывает, что он начинает чувствовать холод или тепло на уровне голени, следовательно, температурная чувствительность снижена до уровня голени. Оценка вибрационной чувствительности проводится градуированным неврологическим камертоном, вибрирующим с частотой 128 Гц, или биотезиометром. Исследование проводят на костной части дорсальной поверхности дистальной фаланги большого пальца стопы и внутренней поверхности лодыжки. Значение на шкале камертона в момент, когда пациент перестает ощущать вибрацию, считается порогом вибрационной чувствительности на уровне исследования. Вибрационная чувствительность считается не нарушенной, если значение шкалы камертона, при котором пациент перестает ощущать вибрацию, соответствует 7 УЕ и выше. Значение 5 или 6 УЕ указывает на умеренное снижение вибрационной чувствительности. Вибрационная чувствительность считается значительной сниженной, когда больной перестает ощущать вибрацию при показателях камертона в 4 УЕ. Количественная оценка периферической полиневропатии сенсорно-моторной формы может проводиться в соответствии со шкалой невропатических нарушений в нижних конечностях NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of Low Limbs) или шкалой неврологических расстройств NDS (Neuropathy Disability Score), разработанной M.J. Young в 1986 г. и рекомендованной исследовательской группой Neurodiab при EASD (European Association for the Study of Diabetes – Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета). По шкале оцениваются мышечная сила, рефлексы, чувствительность. Баллы суммируются, после чего дается объективная оценка диабетической невропатии.

Лечение ДПН

В лечении диабетической невропатии можно выделить два направления – патогенетическое и симптоматическое. Целью патогенетической терапии является замедление, стабилизация или обратное развитие невропатии [16]. Симптоматическое лечение дистальной симметричной полиневропатии направлено в основном на ослабление боли. Как симптоматические, так и патогенетические методы лечения должны сопровождаться общими мерами. Например, с целью предупреждения образования язв на стопах пациенты должны быть информированы о значении сниженной чувствительности стоп, правилах ухода за ними и выборе удобной обуви [17]. Каждому больному, страдающему СД, следует проходить обследование стоп не реже одного раза в год; больные со сниженной чувствительностью стоп нуждаются в регулярном наблюдении ортопеда [18].

Поскольку гипергликемия признана фактором повреждения нервной ткани при СД, оптимальный контроль гликемии является основным компонентом этиотропной терапии. В исследовании DCCT (1993) замедление прогрессирования диабетической невропатии было достигнуто через 6,5 года интенсивной инсулинотерапии. Этот благоприятный эффект сохранялся на протяжении не менее 8 лет наблюдения после завершения исследования, что было показано в ходе наблюдательного исследования EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trail – Эпидемиология вмешательств и осложнений при сахарном диабете) (2002). Таким образом, в исследовании DCCT/EDIC было подтверждено положительное влияние строгого контроля уровня глюкозы на микро- и макрососудистые осложнения диабета. Целью лечения должно быть достижение уровня гликированного гемоглобина менее 7% [5, 6]. Патогенетическая терапия является первой линией терапии

эндокринология



Первое место среди антиоксидантов и вообще препаратов, используемых для патогенетического лечения ДПН, сегодня занимает альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, естественный липофильный антиоксидант (например, препарат Октолипен).

ДПН, поскольку она приводит не только к снижению субъективных невропатических симптомов (боль, жжение, парестезии), но и к уменьшению неврологического дефицита (объективные чувствительные и двигательные расстройства, такие как снижение чувствительности в ногах, слабость мышц стоп). На фоне симптоматической терапии наблюдается только ослабление болевого синдрома, в то время как функциональное состояние нерва продолжает ухудшаться. В настоящее время роль окислительного стресса в развитии ДПН считается одной из ведущих, поэтому логичным представляется применение в качестве патогенетической терапии препаратов, обладающих антиоксидантным действием. Первое место среди антиоксидантов и вообще препаратов, используемых для патогенетического лечения ДПН, сегодня занимает альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК), естественный липофильный антиоксидант. Способность АЛК уменьшать выраженность окислительного стресса при СД доказана в ряде исследований [19].

В экспериментах показано, что АЛК влияет не только на уменьшение проявлений окислительного стресса, но и на увеличение содержания в нерве нейротрофических факторов, к примеру фактора роста нерва. В клинических условиях показано, что введение АЛК нормализует снижение при СД содержание оксида азота и увеличивает синтез защитных пептидов группы теплового шо-

ка [20]. Первое применение АЛК в клинической практике для лечения ДПН было проведено еще в 1959 г. Дальнейшие доклинические и клинические исследования показали, что АЛК влияет на патогенез, факторы риска начала и прогрессирования ДПН. Клиническая эффективность и безопасность АЛК у больных ДПН была доказана в 9 двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях – ALADIN I (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy – Альфа-липоевая кислота при диабетической невропатии), ALADIN II, SYDNEY I (Symptomatic Diabetic Neuropathy – Симптоматическая диабетическая невропатия), SYDNEY II, NATAN II (Neurological Assessment of Thioctic Acid in diabetic Neuropathy – Неврологическая оценка применения тиоктовой кислоты при диабетической невропатии), ORPIL (ORal PIlot Study – Пилотное исследование перорального применения) и других – и подтверждена в одном метаанализе.

В России проводилось рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование SYDNEY I [21]. Исследование SYDNEY I показало, что внутривенное введение АЛК в течение 15 дней привело к достоверному уменьшению невропатических симптомов (боль, онемение, жжение, парестезии) и неврологического дефицита (объективное снижение чувствительности, рефлексов, мышечной силы).

Интересно, что достоверный положительный эффект в отношении невропатической боли сохранялся через 6 месяцев после лечения, то есть АЛК оказывает долговременный эффект в отношении невропатических симптомов. При оценке неврологического дефицита через 6 месяцев показатели вернулись к исходным, что свидетельствует об ухудшении функционального состояния периферических нервов и необходимости более продолжительного лечения пациентов [22]. Лечение ДПН – это длительные курсы терапии на протяжении

многих лет у больных с тяжелым хроническим заболеванием. В этой связи очень важна экономическая составляющая лечения. Доступная стоимость препарата, безусловно, поможет обеспечить более высокую приверженность больных лечению. Препарат Октолипен (ОАО «Фармстандарт») соответствует европейским стандартам качества, доступен по стоимости и поэтому может использоваться пациентами в рекомендуемых дозах и в рекомендуемые сроки лечения. На основании проведенных клинических исследований при лечении ДПН используется следующая схема назначения препарата. В качестве начальной терапии Октолипен применяется в дозе 600 мг внутривенно капельно в 100–250 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия в течение 15 дней. Учитывая возможность введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала), Октолипен обычно вводят в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза (5 ампул в неделю – всего 15 ампул). Препарат разрушается под действием света, поэтому флакон с Октолипеном следует обернуть материалом, не пропускающим свет (например, фольгой). После внутривенного введения препарата назначается поддерживающая терапия: длительный прием Октолипена в дозе 600 мг 1 раз в день по 1 таблетке утром, за 30 минут до еды. Препарат не рекомендуется запивать молоком и принимать с железосодержащими лекарствами.

Витамины группы В традиционно считаются нейротропными. Витамин В₁, тиамин, относится к препаратам патогенетической терапии. Тиаминдифосфат – активная форма тиамина – является коферментом пируватдекарбоксилазного и альфа-кетоглутаратдекарбоксилазного комплексов, а также транскетолазы. Первые два фермента участвуют в метаболизме углеводов, а транскетолаза функционирует в пентозофос-



Препараты витаминов группы В составляют комплекс направленного нейротропного действия, способствующий регенерации поврежденных нервных волокон. Положительный опыт использования Комбилипена в лечении ДПН подтвержден в клинических исследованиях.

фатном пути, участвуя в переносе гликоальдегидного радикала между кето- и альдосахарами. Тиаминпирифосфат синтезируется ферментом тиаминпирифосфокиназой, главным образом в печени и в ткани мозга. Реакция требует присутствия свободного тиамин, ионов Mg^{2+} и аденозинтрифосфата. Таким образом, тиамин выполняет ключевую роль именно в процессах обмена углеводов. Кроме того, в последние годы появляются доказательства влияния тиамин на образование конечных продуктов гликирования, важный патогенетический механизм в развитии осложнений СД. Терапевтический эффект тиамин достигается применением его особой формы – бенфотиамин. Бенфотиамин характеризуется практически 100%-ной биодоступностью благодаря липофильной структуре. Он хорошо переносится больными, не подвергается разрушению тиаминазой кишечника. Бенфотиамин повышает активность транскетолазы в нервной клетке на 400%, тогда как водорастворимые формы тиамин – всего на 20%. Бен-

фотиамин ингибирует важные биохимические механизмы, связанные с гипергликемией, – это неферментативное гликирование белков, гексозаминовый путь и система протеинкиназы С – диацилглицерин [23]. Бенфотиамин широко используется для лечения ДПН [24, 25].

Витамин В₆ (пиридоксин) является коферментом более чем ста ферментов, влияет на аминокислотный обмен в тканях, в том числе в нервной, регулирует реакции декарбоксилирования и трансаминирование аминокислот, участвует в биосинтезе нейромедиаторов – серотонина, катехоламинов, гистамина. Пиридоксин влияет на обмен магния и поступление этого микроэлемента в клетку, уменьшает накопление сорбитола в клетке при гипергликемии.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) имеет продолжительную историю применения. В неврологической практике цианокобаламин используется для лечения травматических повреждений нервов, при радикулпатиях, как обезболивающее средство. Витамин В₁₂ влияет на обмен фолиевой кислоты и восстанавливает структуры клеточных оболочек, а также поврежденную миелиновую оболочку нервного волокна.

Положительный опыт использования бенфотиамин, в том числе в комбинации с пиридоксин и цианокобаламином, в лечении ДПН был подтвержден в клинических исследованиях. Комбинация бенфотиамин, В₆ и В₁₂, безусловно, составляет комплекс направленного нейротропного действия, способствующий регенерации поврежденных нервных

волокон. Препарат Комбилипен табс (ОАО «Фармстандарт») – комбинированный поливитаминный препарат, действие которого определяется свойствами витаминов, входящих в его состав, – это бенфотиамин 100 мг, пиридоксин гидрохлорид 100 мг и цианокобаламин 2 мкг. Препарат выпускается в двух формах: раствор для инъекций (2 мл) и таблетки для приема внутрь. Раствор для инъекций содержит лидокаин, что делает инъекции практически безболезненными. В случаях выраженного болевого синдрома лечение целесообразно начинать с внутримышечного (глубокого) введения Комбилипена по 2 мл ежедневно в течение 5–10 дней с переходом в дальнейшем либо на прием внутрь, либо на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю в течение 2–3 недель) с возможным продолжением терапии лекарственной формой для приема внутрь.

Препарат Комбилипен табс, в состав которого входит витамин В₁ в форме бенфотиамин, обладает высокой биодоступностью и эффективен в комплексной терапии ДПН. Рекомендованная ежедневная доза препарата составляет 300 мг (по 1 таблетке 3 раза в день). Уже в течение первой недели терапии отмечается уменьшение боли и других субъективных проявлений невропатии. Курс лечения должен составлять не менее 6 недель. В свете современных данных бенфотиамин оказывает блокирующее влияние на патогенетические процессы развития диабетических осложнений. Это открывает новые возможности и перспективы в профилактике и лечении больных СД. ☺

Литература

1. International Guidelines on the Outpatient management of Diabetic Peripheral Neuropathy Amsterdam: John Wiley & Sons, 1995. 17 p.
2. Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // *Neurology*. 1992. Vol. 42. № 6. P. 1164–1170.
3. Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman K.A. et al. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects // *Neurology*. 1995. Vol. 45. № 6. P. 1115–1121.
4. Ziegler D. Diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 1996. Vol. 13. Suppl. 1. P. 34–38.
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control*



- and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
 7. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
 8. Thornalley P.J. Glyoxalase I – structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation // Biochem. Soc. Trans. 2003. Vol. 31. Pt. 6. P. 1343–1348.
 9. Yang X., Ongusaha P.P., Miles P.D. et al. Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance // Nature. 2008. Vol. 451. № 7181. P. 964–969.
 10. Du X.L., Edelstein D., Rossetti L. et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. № 22. P. 12222–12226.
 11. Du X., Matsumura T., Edelstein D. et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112. № 7. P. 1049–1057.
 12. Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L. et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage // Nature. 2000. Vol. 404. № 6779. P. 787–790.
 13. Du X., Edelstein D., Obici S. et al. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. № 4. P. 1071–1080.
 14. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology // Diabetes Care. 1988. Vol. 11. № 7. P. 592–597.
 15. International Consensus on the Diabetic Foot. Amsterdam // The Netherlands. 1999. 96 p.
 16. Várkonyi T., Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment // Diabetes Obes. Metab. 2008. Vol. 10. № 2. P. 99–108.
 17. Urbancic-Rovan V. Causes of diabetic foot lesions // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9498. P. 1675–1676.
 18. Boulton A.J., Kirsner R.S., Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. № 1. P. 48–55.
 19. 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. Vol. 18. № 8. P. 1160–1167.
 20. Аметов А.С., Строков И.А., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюлл. экпер. биол. и мед. 2000. № 10. С. 437–441.
 21. Аметов А.С., Лаврова И.Н., Строков И.А. и др. Альфа-липовая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // Фарматека. 2004. № 11. С. 69–73.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Анциферов М.Б., Волкова А.К. Диагностика и лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом в амбулаторной практике // РМЖ. 2008. № 15. С. 994–999.
 25. Городецкий В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически-дегенеративных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2005. С. 3–36.

Эндокринология

Diabetic polyneuropathy revisited

S.V. Podachina

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov' of the Ministry of Health of Russia, Endocrinology and Diabetology Department

Contact person: Svetlana Vasilyevna Podachina, svetlo-vodoley@mail.ru

Diabetic polyneuropathy (DN) is a diabetes complication closely related to hyperproduction of active oxygen species and oxidative stress. Current concepts of pathogenesis, diagnostics and therapy of DN are presented. Alpha-lipoic (thioctic) acid preparations and vitamin B complex are recommended for the pathogenetical therapy of DN.

Key words: diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid, benfotiamine