

О.В. Зинич, д. мед. н., ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

# Діабетическа автономна нейропатія: особливості діагностики органоспецифічних форм і їх патогенетическої терапії з використанням $\alpha$ -ліпоєвої кислоти

**Діабетическа автономна (вегетативна) нейропатія (ДАН) – тяжеле і достаточне розповсюдене ускладнення сахарного діабета (СД), которе часто упускається із виду ілі несвоєчасно діагностується, оставаясь недооценоним об'єктом в терапевтическої практиці (Bissinger, 2017; Pop-Busui, 2017). ДАН може манифестувати в клініческі очевидній ілі субклініческої формі у пацієнтів в теченні двох років після установлення діагнозу. Частота случаеть її виявлення складає в середньому від 20 до 40%, а при довготривалості захворювання свйше 10 років – >65% (Lozano, 2017). ДАН признана самостійним незалежним фактором ризику, знижуючим яческво життя і її продовжителіть в 2-10 раз, а також состояніем, асоціірованним з підвищеною вероятністю розвитку дальніших ускладнень (Корпачев, 2016; Vinik, 2013; ADA, 2017).**

Установлено, що поразення нейронів і їх отростков при діабетическої нейропатії (ДН) являється результатом взаємодії комплексу етіопатогенетических факторів — метаболіческих, судосудистих і аутоімунних.

В соответствии с метаболіческої теорією патогенеза ДАН ведущою причиною порушень являється хроніческа гіперглікемія, котора активує процес неферментативного глікозилювання белков оболочек нервних волокон і підвищає активність поліолового пути обмена глюкозы. При этом происходит структурное і функціональное повреждение аксонов, их сегментарная демієлінізація і дегенерація, сопровождающаяся нарушением аксонального транспорта і замедленіем проведения возбуждения по нерву (Abbott, 2011; Saad, 2015). Активация перекисного окисления липидов вызывает повреждение митохондриальных і нейрональных мембран с последующей гибелью нейронів (Ghelani, 2018; Schmidt, 2014; Ziegler, 2008).

Согласно судосудистой теории нарушение кровоснабжения нервов являється одной из ведущих причин развития ДАН. На фоне формирующейся дисфункции эндотелія происходит снижение продукции NO, стимулируются процессы тромбообразования, что способствует ишемии і дегенерации нервних волокон (Jin, 2015).

Определенная роль в развитии ДАН принадлежит аутоімунным механизмам, вызывающим повреждение ганглиев симпатической і парасимпатической нервнй системы (за счет аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам), что впоследствии может вызывать выраженные клинические симптомы (Gibbins, 2012). Также выявлены аутоантитела к фосфолипидам і ганглиозидам, которе являются составной частью мембран нервних клеток (Granberg, 2005). Особое значение придают антителам к инсулину, перекрестно реагирующим с фактором роста нервов (Zanone, 2014).

В зависимости от преимущественного поражения определенных отделов автономной нервнй системы выделяют ряд органоспецифіческих форм ДАН (ADA, 2017):

- кардиоваскулярную — ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия миокарда, внезапная остановка сердца, тахикардия покоя;
- гастроинтестинальную — дискинезия пищевода, нарушение моторики желудка (гастропарез, пилороспазм) і тонкого кишечника (диарея, запоры), гипомоторная дискинезия желчного пузыря (диабетическая холестазия), аноректальная дисфункция;
- урогенитальную — нарушение тонуса мочеотников і мочевого пузыря, эректильная дисфункция (ЭД); ретроградная эякуляция;
- респираторную — апноэ во сне, нарушение реакции бронхов на холодный воздух, нарушение кашлевого рефлекса;
- судомоторную (нарушение работы потовых желез) — гипергидроз, ангидроз, ночная потливость, не связанная с гипоглікемією;
- нейроэндокринные нарушения — бессимптомная гипоглікемія (нарушение регуляции выброса контринсулярных гормонов); нарушение секреции панкреатических пептидов, соматостатина, гастринна, предсердного натрийуретического фактора; снижение высвобождения норадреналина при ортостазе, физических нагрузках;
- нарушение терморегуляции;
- вазомоторные і вазотонические нарушения — локальная вазоконстрикция, вазодилатация,

медиаосклероз артерий, нейропатические отеки;

- нарушение зрачковых реакций;
- прогрессирующее истощение («диабетическая кахексия»).

Следует отметить, что диагностика ДАН в некоторых случаях затруднена в связи с многоликостью клинической картины, поскольку при распознании одного или двух симптомов в действительности может быть нарушена работа ряда других органов і систем. В целом на сегодняшний день не существует универсальных методов диагностики дисфункции вегетативной нервнй системы. Одним из удобных инструментов для скрининга симптомов ДАН у пациента может быть шкала SAS (Survey of Autonomic Symptom) (Kim, 2014).

Кардиоваскулярная автономная нейропатія (КВН) является наиболее глубоко изученной і клинически важной формой ДАН, значение і серьезность последствий которой, тем не менее, часто недооцениваются. КВН — это результат повреждения вегетативных нервних волокон, которе иннервируют сердце і кровеносные судосуды, регулируя сердечный ритм, сердечный выброс, сократительную способность миокарда, электро- физиологические свойства, процессы вазоконстрикции і вазодилатации (Bissinger, 2017; Fisher, 2017; Vinik, 2013).

Клинико-лабораторными маркерами риска развития КВН являются пожилой возраст, продолжительное течение СД, неудовлетворительный гликемический контроль, женский пол, наличие ожирения, гипертонии, дислипидемии, микросудосудистых осложнений. КВН проявляется в виде широкого спектра симптомов, к которым относятся синусовая тахикардия, непереносимость физической нагрузки, ортостатическая гипотензия, нарушенная регуляция сердечного ритма, судосудистого тонуса і артериального давления (АД), головокружение, обмороки, интраоперационная сердечно-судосудистая нестабильность, бессимптомная ишемия і «молчащий» инфаркт миокарда (McCarty, 2016; Serhiyenko, 2015; 2018).

Указанную форму ДАН определяют путем изучения параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) в покое і при проведении автономных кардиоваскулярных функциональных тестов (cardiovascular autonomic reflex tests — CARTs) по Ewing (American, 2014; Bernardi, 2011; Ewing, 1985; Lozano, 2017; Rolim, 2013; Serhiyenko, 2015, 2018; Spallone, 2011).

Пять стандартных тестов включают:

- измерение ВСР при глубоком дыхании (патологическим результатом считается исчезновение нормального ускорения сердцебиения на вдохе і урежения на выдохе, с разницей между максимальной і минимальной частотой сердечных сокращений по электрокардиографии (ЭКГ) <10 уд./мин);
- тест Шелонга, или ортостатическая проба (снижение показателя систолического АД в ответ на ортостатическую нагрузку более чем на 30 мм рт. ст.);
- проба Вальсальвы (при повышении внутригрудочного R-R интервала к минимальному; показатель <1,20 указывает на наличие КВН);
- тест 30:15 (определяют соотношения между интервалами R-R при 30-м і 15-м сердечных сокращениях после вставания; N>1,04);
- измерение АД при изометрической мышечной нагрузке (повышение диастолического АД при сжатии динамометра менее чем на 10 мм рт. ст. говорит о наличии КАН).



О.В. Зинич

Аномальный результат одного из тестов может свидетельствовать о ранней стадии развития КВН, а положительные результаты трех тестов достаточны для установления диагноза (Balcioğlu, 2015; Dimitropoulos, 2014; McCarty, 2016; Соколова, 2011).

Следует отметить, что оценка по шкале SAS коррелировала с результатами пробы Вальсальвы і ортостатического теста ( $p<0,05$ ) в отличие от результатов шкалы TSS (Total Symptom Score) і других подобных опросников для диагностики неврологических симптомов (Kim, 2014).

Анализ параметров ВСР, в частности изменения длительности интервалов R-R і частоты синусового ритма, позволяет оценить общую активность автономной нервнй і симпатoadrenalной систем. Тахикардия в покое і непереносимость физических нагрузок свидетельствуют о нарушении вегетативной парасимпатической иннервации, в то время как ортостатическая гипотензия указывает на симпатическую денервацию. Дополнительно может использоваться измерение скорригированного интервала QT і дисперсии интервала QT (McCarty, 2016; Bissinger 2017).

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA) і Консенсусу по вопросам диабетической нейропатии, принятому в г. Торонто (Канада), у всех больных СД необходимо проводить скрининг на наличие КВН с помощью доступных неинвазивных методов, основанных на определении ВСР і АД. К наиболее чувствительным і специфичным методам выявления КВН относят:

- изучение ВСР с использованием отношения интервалов R-R ЭКГ;
- измерение чувствительности артериальных барорефлексов;
- определение активности симпатических нервних волокон мышц;
- измерение уровня катехоламинов в плазме;
- радионуклидное сканирование адренергических нейронов миокарда с применением сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином.

Однако из-за сложности і высокой стоимости не все из этих методов применяются в реальной практике (Rolim, 2013; Spallone, 2011).

Несмотря на столь широкий спектр диагностических возможностей, доля больных, у которых диагноз КВН в течение длительного времени остается неустановленным в связи с отсутствием выраженных симптомов, остается высокой (Соколова, 2011; Dimitropoulos, 2014; Fisher, 2017). В то же время раннее выявление КВН может значительно улучшить прогноз і снизить вероятность сердечно-судосудистых осложнений СД (Koo, 2014; Spallone, 2011; Yun, 2018).

Результаты многовариантного логистического регрессионного анализа данных исследования DCCT/EDIC указывают на существование взаимосвязи между наличием КВН і последующим развитием дисфункции мочеполовой системы у пациентов с СД 1 типа обоих полов независимо от показателей

Продолжение на стр. 8.

## Диабетическая автономная нейропатия: особенности диагностики органоспецифических форм и их патогенетической терапии с применением $\alpha$ -липоевой кислоты

Продолжение. Начало на стр. 3.

контроля гликемии, возраста, АД и других факторов риска (Braffett, 2016; Chaplin, 2017; Jacobson, 2015; Pop-Busui, 2015). Частота возникновения диабетической цистопатии повышается одновременно с утяжелением течения КВН, при этом, как показали результаты проспективных исследований, наличие, например, ЭД является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности (Casellini, 2013). Установлено, что диабетическая цистопатия, обусловленная нарушением висцеросенсорной иннервации мочевого пузыря, регистрируется у 43–87% больных СД 1 типа (независимо от возраста и пола) и примерно у 25% пациентов с СД 2 типа (Braffett, 2016; Yuan, 2015).

Нарушения половой функции, приводящие к бесплодию и импотенции, наблюдаются у более чем 40% больных СД. ЭД встречается у 5–20% мужчин с СД, при этом нарушение работы парасимпатического отдела автономной нервной системы отрицательно сказывается на эректильной функции, а симпатического — приводит к задержке эякуляции, анэякуляции и ретроградной эякуляции (Kempner, 2011).

Симптомами сексуальной дисфункции у женщин с СД может быть уменьшение количества вагинального секрета, снижение либидо, дизоргазмия. По данным исследования DCCT/EDIC, указанные симптомы у женщин с СД 1 типа (n=580) ассоциировались с проявлением КВН и цистопатии (Hotelling, 2016).

Следует отметить, что урогенитальные расстройства, связанные с нарушением вегетативной регуляции органов малого таза, считаются одним из тяжелых осложнений СД.

Для диагностики урогенитальной формы ДАН проводят следующие исследования: цистоскопию, цистометрию, ультразвуковую сонографию, внутривенную пиелографию, доплерографию сосудов кавернозных тел, мониторинг ночной пенильной тумесценции. Для дифференциальной диагностики психогенной и нейрогенной импотенции, возникающей на фоне ДАН, следует брать во внимание особенности ее манифестации (психогенный вариант появляется внезапно, органический постепенно); сохранность эрекции во время ночного сна свидетельствует о психогенной этиологии. При ДАН содержание в крови гонадотропинов и тестостерона остается в пределах референтных значений (Kempner, 2011).

Как показывают результаты эпидемиологических исследований, по мере увеличения продолжительности течения СД (>5 лет) 76% больных предъявляют жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Azpiroz, 2016). Наличие автономной нейропатии при СД является ведущей причиной развития гастроэнтеропатий, из которых дисфункция пищевода встречается в 2–27% случаев, гастропарез в 7–22%, констипационный синдром — в 2–60%, недержание кала в 1–20% (Погромов, 2011; Ihana-Sugiyama, 2016). На практике частоту встречаемости диабетических поражений ЖКТ установить достаточно сложно, поскольку их ключевой механизм развития — ДАН — в первые годы от момента манифестации СД не проявляется клинически, а выявить ее возможно только с помощью специальных нейрофизиологических исследований (Погромов, 2011). В дальнейшем при помощи эндоскопического исследования желудка и кишечника, ультрасонографии, электрогастрографии можно обнаружить обусловленные поражением п. vagus нарушения моторной функции в виде замедления перистальтики и эвакуации химуса. Состояние парасимпатических эфферентных путей оценивают путем исследования экскреторной функции (определения кислотности желудочного сока, гастрохромокопии).

Золотым стандартом в диагностике нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка является метод сцинтиграфии с использованием радиоактивного изотопа технеция  $^{99}\text{Tc}$ . Опорожнение желудка оценивают по времени освобождения от изотопа на 50%. Однако трудоемкость исследования и лучевая

нагрузка ограничивают использование этого метода в практической медицине (Vasavid, 2014). Дыхательный тест с приемом внутрь меченой  $^{13}\text{C}$  октановой кислоты, с точки зрения некоторых авторов, может использоваться для скрининга диабетического гастропареза, являясь реальной альтернативой сцинтиграфии. Масс-спектрометрический анализ соотношения изотопов  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе позволяет судить о двигательной функции желудка. Показано, что результаты этих двух тестов проявляют высокую степень совпадения (Delbende, 2000).

Положительные результаты указанных тестов могут рассматриваться как поражение вегетативной нервной системы только при исключении других возможных причин желудочно-кишечных дисфункций, таких как инфекция, воспаление, опухоль, спаечный процесс и т. д.

При ДАН уже на ранней стадии может возникнуть дисфункция симпатических холинэргических волокон, которые иннервируют потовые железы и участвуют в регуляции микрососудистого тонуса (Casellini, 2013). Судомоторная дисфункция (СмД) проявляется сухостью кожи, ангидрозом или непереносимостью тепла. Выделяют форму СмД, сопровождающуюся чрезмерным потоотделением в области головы и шеи после употребления пищи. Отмечена ассоциация СмД с риском развития диабетических язв стопы (Pop-Busui, 2017).

СмД может быть выявлена с помощью красящих проб. Дефект эфферентной части рефлекторной симпатической дуги определяется по отсутствию потоотделения на определенном участке тела. Современным методом исследования СмД является определение функции потовых желез путем измерения электрохимической проводимости кожи рук и ног с помощью аппарата Sudoscan (Vinik, 2015). Этот метод является быстрым, неинвазивным, надежным и точным биомаркером состояния мелких нервных волокон, пригодным для широкого применения в клинической практике.

Диагностика зрачковых нарушений проводится с использованием фармакологических проб, инфракрасной телевизионной пупиллометрии, поляроидного фотографирования зрачка, определения времени зрачкового цикла при помощи щелевой лампы.

Бессимптомная гипогликемия (БГ) — одно из наиболее жизнеугрожающих проявлений ДАН, характерной чертой которого является высокий риск развития у пациента гипогликемической комы из-за отсутствия предшествующих вегетативных и нейрогликопенических симптомов. Формирование этой формы ДАН тесно связано с дисфункцией вегетативной нервной системы, вызывающей нарушение секреции катехоламинов, а также с нарушением реакции на выброс адреналина в ответ на гипогликемию. БГ наблюдается у 40% пациентов с СД 1 типа и, несколько реже, СД 2 типа; чаще встречается у лиц пожилого возраста, у пациентов с длительным течением диабета, с историей гипогликемических событий в анамнезе, а также находящихся на интенсивной гипогликемизирующей терапии. Наличие БГ увеличивает риск развития тяжелой гипогликемии в 6 раз при СД 1 типа и в 17 раз — СД 2 типа (Geddes, 2008; Duckworth, 2009). Последняя, как известно, может привести к гибели нейронов и повредить области мозга, отвечающие за память, особенно у пожилых людей. Кроме того, эпизоды гипогликемии могут иметь долгосрочные патофизиологические последствия, такие как повышение риска развития острых сердечно-сосудистых событий, поведенческих и когнитивных нарушений (Kempner, 2011; Martin-Timon, 2015; Schorpan, 2010; Торшхоева, 2005). Все это определяет важное значение своевременной диагностики и предотвращения БГ в терапии СД.

В последнее время в клиническую практику активно внедряется метод постоянного подкожного мониторинга уровня глюкозы, позволяющий выявить и объективно документировать его колебания

в течение суток и, что особенно важно, проводить измерения в ночное время, так как именно в этот период гипогликемии могут оставаться незамеченными. Показано, что в случае длительности БГ >90 мин синдром нераспознавания гипогликемии выявляется с 88% специфичностью и 75% чувствительностью (Choudhary, 2013; Streja, 2005).

### Лечение ДАН

Исходя из многообразия патогенетических механизмов ДАН, алгоритм лечения должен носить комплексный характер, включая как воздействие на модифицируемые факторы риска (компенсацию углеводного обмена, контроль АД, уменьшение массы тела, коррекцию липидного спектра крови, отказ от курения), так и проведение симптоматической и патогенетической терапии (Маньковский, 2011; Серпенко, 2013; Скрипник, 2012; Mijnhout, 2012; Pop-Busui, 2017; Vinik, 2013; Ziegler, 2016).

Для лечения той или иной формы ДАН, как правило, используются специфические подходы, в зависимости от характера имеющихся в каждом случае нарушений органов и систем. Однако не стоит забывать и об общих принципах патогенетической терапии, основанных на коррекции базовых гормонально-метаболических нарушений, лежащих в основе этиопатогенеза ДАН.

Неоспоримым условием успешного лечения и профилактики ДАН остается достижение компенсации углеводного обмена. Однако было показано, что интенсивный гликемический контроль более эффективен в качестве профилактического, а не лечебного метода (Larsen, 2004). Установлено, что, к сожалению, во многих случаях с помощью гипогликемических средств не удается купировать симптомы ДАН (Ziegler, Reljanovic, 1999). Это связывают с феноменом «метаболической памяти», обусловленным устойчивым патологическим воздействием оксидативного стресса, конечных продуктов гликирования и эпигенетических факторов. (Azad, 1999; Черников, 2017). В связи с этим большое значение приобретают патогенетические подходы к лечению ДАН, в частности так называемая метаболическая терапия, направленная на коррекцию нарушений обмена веществ в различных тканях организма на клеточном, субклеточном и молекулярном уровне с применением препаратов, способствующих оптимизации обменных путей. Как известно, при лечении всех форм ДАН применяются такие группы фармакологических препаратов, как антиоксиданты (в частности,  $\alpha$ -липоевая кислота), витамины группы В (преимущественно тиамин в жирорастворимой форме), антигипоксические препараты, а также симптоматические средства, облегчающие боль и другие проявления нейропатии (Корпачев, 2013).

Сегодня антиоксидантная терапия является одним из самых перспективных направлений в нейрометаболической терапии, так как она позволяет предотвратить или обратить вспять повреждения клеточных структур, вызванные усилением свободнорадикальных процессов (Ziegler, 2016). Многочисленные клинические и экспериментальные исследования, проведенные за последние 30 лет, убедительно показали, что наиболее эффективными среди антиоксидантных средств являются препараты  $\alpha$ -липоевой (тиоктовой) кислоты, обладающие направленной антиоксидантной активностью и доказанной результативностью в отношении уменьшения нейропатических симптомов, а также хорошим профилем безопасности (Корпачев, 2006; Oyenihi, 2015; Negi, 2011).

### $\alpha$ -Липоевая кислота

Альфа-липоевая кислота (АЛК) — производное октановой кислоты. Это мощный антиоксидант, обладающий амфифильными свойствами (растворяется как в воде, так и в жирах), что позволяет ему проникать в клетки нервных стволов и эндотелий сосудов, обеспечивая их защиту от свободных радикалов (Gomes, 2014; Rochette, 2015). АЛК способствует регенерации и сохранению активности других антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота, витамин Е, глутатион. Поступающая с пищей и синтезируемая в печени АЛК выступает природным кофактором пируватдегидрогеназы и ряда ферментов, участвующих в метаболизме жирных кислот и энергетических субстратов. Показано, что АЛК способствует продукции ростовых факторов нервов и регенерации поврежденных периферических аксонов (Gomes, 2014; Oyenihi, 2015).

Несмотря на многочисленные данные клинических и экспериментальных исследований, доказывающих нейропротекторные эффекты препаратов АЛК, применяемых в схемах лечения диабетической полинейропатии различной локализации (Tankova, 2004; Vaicus, 2018; Ghelani, 2018), лишь в отдельных



работах проводилось специальное изучение их влияния на проявления ДАН. Далее будут рассмотрены особенности терапевтических подходов при выявлении той или иной формы автономной ДАН, а также потенциальные возможности эффективного применения АЛК.

Эффекты АЛК как средства, занимающего важнейшую позицию в патогенетической терапии КВН, подтверждены в целом ряде клинических исследований. В большинстве работ оценивали влияние АЛК в комбинации с другими фармакологическими препаратами, что позволяет, по мнению авторов, добиться лучших результатов лечения (Balcioglu, 2015; Pop-Busui, 2013; Serhiyenko, 2015; 2018; Ziegler, 2016). Одной из наиболее часто цитируемых работ, посвященных изучению эффективности и безопасности применения АЛК при КВН, является проведенное в Германии в 1990-х гг. рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie Study). В нем приняли участие 73 пациента с СД 2 типа и нарушением ВСР, которые были рандомизированы на 2 группы; пациенты 1-й группы (n=39) ежедневно получали АЛК в дозе 800 мг перорально, 2-й (n=34) — плацебо в течение 4 месяцев. Анализ данных показал, что в группе получавших АЛК достоверно улучшились показатели ВСР, а также была отмечена положительная динамика интервала QT, что свидетельствует об ослаблении объективных проявлений КВН (Ziegler, 1997; 1999).

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом исследовании были изучены параметры ВСР у 75 больных СД с установленной КВН. 1-я группа (n=41) больных получала АЛК перорально в дозе 600 мг/сут в течение первых 12 нед, а затем 1200 мг/сут в течение последующих 12 нед, 2-я группа (n=34) — плацебо в течение 24 недель. У пациентов, получавших АЛК, не обнаружено статистически достоверных изменений ВСР по сравнению с группой плацебо, однако отмечены позитивные тенденции в изменении ряда параметров, а именно увеличение стандартного отклонения величин нормальных интервалов R-R в положении стоя на 1,87 мс (против уменьшения на -3,97 мс в группе плацебо; p=0,06); увеличение низкочастотного компонента спектра на 15,77 мс<sup>2</sup> (против уменьшения на 15,04 мс<sup>2</sup>; p=0,08); увеличение соотношения высокочастотного/низкочастотного компонентов на 0,35 (против уменьшения на 0,042 мс<sup>2</sup> в группе плацебо) (Lee, 2017).

Влияние некоторых исходных факторов на эффективность лечения КВН при применении АЛК (600 мг/сут) изучалось в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании NATHAN. Анализ данных 460 больных с СД 2 типа, наблюдавшихся в течение 4 лет, показал, что лучшие результаты (по данным теста измерения частоты сердцебиения после глубокого дыхания) преобладают у пациентов, принимавших АЛК одновременно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (Ziegler, 2016).

В целом, несмотря на то что КВН достаточно распространено осложнение СД, сегодня не существует общепринятого алгоритма лечения. Терапия основана прежде всего на изменении образа жизни, оптимизации гликемического контроля, коррекции дислипидемии, сосудистой эндотелиальной дисфункции, нарушений метаболизма в миокарде, использовании вазодилататоров и антитромботических средств. В научной литературе подчеркивается эффективность применения антиоксидантной терапии, ингибиторов АПФ и альдозоредуктазы, ацетил-карнитина; витаминов, предпочтительно жирорастворимого тиамина (бенфотиамин). Среди перспективных методов отмечают назначение аналогов простаглицина, блокаторов тромбоспандина А2, ингибиторов фосфодиэстеразы, дигомо-гамма-линоленовой кислоты, длинноцепочечных омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, заместительной терапии ростовыми факторами. При тахикардии используют селективные β-блокаторы или препараты магния (Inzucchi, 2012). При наличии ортостатической гипотензии возможно применение мидодрина и флудрокортизона ацетата (Low, 2015; Serhiyenko, 2015, 2018; Balcioglu, 2015).

Терапевтическую тактику относительно ведения пациентов с автономной гастроэнтеропатией следует фокусировать прежде всего на купировании желудочно-кишечных проявлений, оптимизации гликемического контроля, а также соблюдении пациентами диетических рекомендаций (Kempfer, 2011; Bothig, 2017). Для лечения диабетического гастропареза рекомендовано кратковременное применение метоклопрамида (уровень доказательности E), средств, влияющих на моторику ЖКТ, таких как

опиоиды, антихолинергические средства, трициклические антидепрессанты, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы прамлингида и, возможно, дипептидилпептидазы-4 (ADA, 2017; Camilleri, 2013; Pop-Busui, 2014).

Учитывая значение оксидативного стресса в развитии структурно-функциональных нарушений нервных волокон, при гастроинтестинальной ДАН целесообразным может быть и назначение препаратов АЛК, эффективность которых в комплексной терапии продемонстрирована в целом ряде клинических исследований. Целью одной из работ была оценка результатов комплексного лечения диабетического гастропареза при применении АЛК (600 мг/сут) и бенфотиамина (300 мг/сут) у 90 пациентов с СД 1- и 2 типа в виде монотерапии или комбинации обоих препаратов в течение 3 месяцев. Для оценки степени демиелинизации нервных волокон использовали показатель концентрации в крови периферического миелинового белка 22 (PMP22 — peripheral myelin protein 22), который рассматривается как один из патогенетических маркеров ранней диагностики повреждения нейронов (Amici, 2006). Результаты показали, что сочетанная терапия способствовала достоверному снижению концентрации PMP22 у больных СД 1 и 2 типа в 1,7 и 1,2 раза соответственно, что указывает на подавление процесса демиелинизации нервных окончаний и, таким образом, на предотвращение нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка. Применение АЛК или бенфотиамина в виде монотерапии вызывало снижение уровня PMP22 в 1,4 и 1,2 раза у больных СД 1 и 2 типа соответственно. Полученные результаты позволили предположить, что высокая эффективность комбинированной терапии с использованием АЛК и бенфотиамина обусловлена не только улучшением компенсации углеводного и липидного обмена, а связана с прямым эффектом исследуемых препаратов на восстановление процессов миелинизации автономных нервных волокон, иннервирующих ЖКТ (Kostitska, 2015).

В лечении нейрогенных дисфункций нижних отделов мочевого тракта в обновленных рекомендациях Европейской урологической ассоциации подчеркивается значение своевременной диагностики, включающей уродинамические и нейрофизиологические тесты, и долговременной интенсивной медикаментозной терапии. К основным целям индивидуализированного лечения пациентов с нейроурологическими расстройствами следует отнести: контроль урологических симптомов (таких как повышенное давление в мочевом пузыре, недержание мочи), предотвращение инфекции мочевых путей, восстановление функций нижних и верхних отделов мочевого тракта, а также сексуальной функции и фертильности, что является необходимыми условиями для повышения качества жизни пациентов (Groen, 2016).

Лекарственная терапия, способствующая снижению гиперактивности детрузора и улучшению ренальной функции, включает применение антимускариновых препаратов, ингибиторов фосфодиэстеразы, агонистов β3-адренергических рецепторов, селективных и неселективных α-блокаторов, ботулинового токсина (Kanai, 2012; Madhuvrata, 2012; Strittmatte, 2012). Влияние антиоксидантов, в частности АЛК, изучали на модели культивируемых клеток мочевого пузыря человека при индуцированной гипергликемией цистопатии. Применение АЛК приводило к дозозависимому снижению концентрации малонового диальдегида, повышению активности супероксиддисмутазы и каталазы (Daneshgari, 2009). В эксперименте на модели стрептозотоцинового диабета у крыс введение АЛК способствовало нормализации нарушенных функциональных показателей мочевого пузыря. Выявленные положительные эффекты АЛК объясняют снижением уровня маркеров оксидативного стресса, а также влиянием на уровень фактора роста нервов мочевого пузыря (El Barky, 2017).

В качестве первой линии терапии ЭД рекомендовано применение ингибиторов фосфодиэстеразы-5, действие которых основано на взаимодействии оксида азота с NO-синтетазами нервных окончаний и эндотелия кавернозных тел (Lombardi, 2012). Перспективными с позиции патогенетического лечения нейрогенных форм ЭД показали себя препараты АЛК (Галстян, 2014). Так, в рандомизированном проспективном открытом клиническом сравнительном исследовании изучали эффективность 12-недельного применения АЛК (600 мг внутривенно в течение 7 дней, затем 600 мг/сут перорально) на показатели эректильной функции и качество жизни 45 мужчин с ЭД и СД 2 типа. У пациентов, получавших АЛК, наблюдалось снижение индекса массы тела, уровня гликированного гемоглобина, общего холестерина, холестерина

липопротеинов низкой плотности и триглицеридов (p<0,01). У всех пациентов также отмечен выраженный положительный клинический эффект согласно Международному индексу эректильной функции (International Index of Erectile Function - IIEF), а также статистически достоверно улучшились показатели по шкале оценки качества жизни SF-36 («физическое функционирование», «общее здоровье», «ролевая деятельность») (p=0,001). Результаты, полученные при проведении монотерапии АЛК, были сопоставимы с таковыми в параллельной группе на фоне лечения трансдермальной формой тестостерона (Mitkov, 2013). В другом исследовании у 40 пациентов с СД 2 типа и ЭД (средний возраст 46,7±7,2 года) изучали клиническую эффективность комбинированного применения альпростадилла (60 мг/сут) с АЛК (600 мг внутривенно капельно) по сравнению с монотерапией тадалафиллом 5 мг/сут в контрольной группе (n=36). После двух недель терапии эффективность лечения в основной группе составила 95,0%, что значительно выше, чем в контрольной (80,5%; p<0,05). Оценки показателей эрекции по шкале IIEF и кровотока в плечевой артерии после лечения были также достоверно выше в основной группе при меньшей частоте побочных реакций по сравнению с контрольной группой (7,5 против 13,9%; p<0,05) (Zhang, 2016).

В современных рекомендациях по симптоматическому лечению СМД упоминаются антихолинергические средства и агонист α<sub>2</sub>-рецепторов клонидин (Pop-Bosui, 2017). Ранее в рандомизированном контролируемом исследовании была показана эффективность местного применения гликопирролата, которая подтверждалась уменьшением избыточного потоотделения у пациентов в течение 24 ч (Shaw, 1997). Достижение положительного терапевтического эффекта относительно проявлений судомоторной автономной нейропатии у больных диабетом может ассоциироваться с уменьшением риска кардиоваскулярной и других форм ДАН (Паньків, 2015).

Предотвращение гипогликемических реакций, особенно тех, которые остаются не распознанными вследствие дисфункции автономной нервной системы, — одна из важных задач при лечении больных СД. К рекомендованным средствам, обладающим возможностью достижения адекватного гликемического контроля без повышения риска гипогликемии (особенно при наличии бессимптомных гипогликемий), относятся препараты, механизм действия которых связан с инкретиновым эффектом (Корпачев, 2011; Паньків, 2015; Standards, 2011).

Применение антиоксиданта АЛК в качестве нейропротектора у пациентов, получающих терапию современными инсулинами, позволяющими обеспечить максимально физиологический профиль гликемии в течение суток, также является патогенетически обоснованным, однако при этом необходимо учитывать возможное повышение чувствительности к инсулину под ее влиянием, что может потребовать снижения дозы инсулина для предупреждения развития гипогликемии (Зиньч, 2017; Корпачева-Зиньч, 2013; Кушнарева 2012; Паньків, 2015; Panda, 2017).

**Таким образом, не вызывает сомнений, что дисфункция вегетативной нервной системы занимает одно из лидирующих мест среди осложнений СД, при этом многообразие клинических проявлений ДАН усложняет ее диагностику и лечение. Ключевыми рекомендациями в современных руководствах по оказанию терапевтической помощи пациентам с диагностированной ДАН являются соблюдение строгого гликемического контроля, применение гиполлипидемических, симптоматических средств, а также средств метаболической терапии. Среди последних хорошо зарекомендовали себя препараты АЛК, которые по-прежнему остаются наиболее результативными средствами, воздействующими на важнейшее звено патогенеза ДАН — свободнорадикальные процессы. Эффективность и безопасность применения АЛК в лечении различных форм ДАН подтверждены результатами целого ряда клинических исследований. Следует отметить, что представленная на украинском рынке компанией «Берлин-Хеми/А.Менарини Украина ГмбХ» пероральная форма АЛК (Берлитион® 600 мг, капсулы) отличается от таковой других производителей отсутствием лактозы и наличием желатиновой оболочки, что, безусловно, повышает эффективность и безопасность применения у разных групп пациентов, в том числе с имеющейся гастроэнтерологической патологией. Полученные в ходе исследований результаты обеспечивают препаратам α-липоевой кислоты одну из значимых позиций в современной комплексной патогенетической терапии различных форм ДАН.**

# Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії<sup>1-3</sup>
- Широкий вибір доз та форм<sup>1-3</sup>
- Вироблено в Німеччині<sup>1-3</sup>



**Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.**

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ<sup>1-3</sup>. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вер 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 №921 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 № 803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 11.05.2018 № 908 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ.

