

Диабетическая полинейропатия и α-липоевая кислота: нюансы терапии в свете доказательной медицины

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из самых частых хронических осложнений сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов. Известно, что ДПН не только существенно снижает качество жизни больных, но и является патофизиологическим субстратом для развития более грозных последствий заболевания, в частности синдрома диабетической стопы. В Украине, по официальным данным, зарегистрировано более 1 млн лиц, страдающих СД, на самом же деле их может быть в 2 раза больше из-за существующей проблемы гиподиагностики. Исходя из этих данных, несложно представить масштаб проблемы ДПН. Учитывая значительную роль неврологов в выявлении и лечении ДПН, мы в очередной раз поднимаем эту тему на страницах газеты. Чаще всего неврологи сталкиваются с периферической сенсомоторной полинейропатией дистальных отделов конечностей и достаточно хорошо ориентируются в ее клинических проявлениях, а правильно назначить лечение им помогают рекомендации ведущих экспертов и результаты клинических исследований.

Приятно отметить, что масштабные проекты доказательной медицины с недавних пор проводятся и в Украине. Ярким примером служит многоцентровое наблюдательное исследование START (Study of Tioctic Acid in Real clinical practice for Treatment of diabetic neuropathy), которое было спланировано для изучения возможности патогенетической терапии ДПН препаратом α-липоевой кислоты (Берлитион®) в условиях повседневной клинической практики. Дизайн исследования предусматривал изучение особенностей терапии ДПН в зависимости от различных исходных характеристик больных, что может иметь большое значение для практики. В частности, удалось получить результаты, отражающие эффективность и безопасность α-липоевой кислоты в зависимости от типа СД и массы тела пациентов. Особенности патогенеза ДПН при СД 1 и 2 типа и результаты исследования START комментирует руководитель исследования им. П.Л. Шупика, заслуженный деятель науки и техники Украины, член президиума рабочей группы по изучению ДПН Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.

Патогенез ДПН

В настоящее время единой концепции патогенеза ДПН не существует.

Среди наиболее разработанных теорий, объясняющих патогенез нейропатии на фоне СД, доминируют две — метаболическая и сосудистая. Метаболическая теория базируется на гипотезе глюкозотоксичности, согласно которой поражение нервной системы возникает как следствие токсического влияния высоких концентраций глюкозы на нервную ткань. Глюкоза — основной субстрат энергетического метаболизма нервной ткани, причем ее поступление происходит путем диффузии и не регулируется инсулином. Вследствие этого одним из звеньев патогенеза является глюкозотоксичный эффект гипергликемии. Подтверждением данной гипотезы является то, что клинические и морфологические проявления ДПН идентичны у больных с 1 и 2 типом СД — формами заболевания, кардинально отличающимися по своей этиологии и механизмам развития. Убедительные доказательства в пользу этой гипотезы получены в ходе исследований DCCT (Diabetes Control and Complication Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) и Kumamoto. Их результаты показали, что при нормализации углеводного обмена уменьшается риск возникновения и прогрессирования хронических осложнений диабета, в том числе нейропатии.

Детализация механизмов поражения периферической нервной системы на фоне хронической гипергликемии продолжается. Предположительно, развитие ДПН опосредовано следующими эффектами:

- активацией полиолового пути обмена глюкозы, приводящей к накоплению осмотически активного сорбитола и развитию отека шванновской (миелиновой) оболочки нервов;
- активацией протеинкиназы C;
- оксидативным стрессом;
- нарушением продукции нейротрофических факторов;
- нарушением обмена эссенциальных жирных кислот;
- активацией неэнзиматического гликозилирования белков организма, в том числе миелина нервных оболочек.

Хроническая гипергликемия приводит к активации полиолового пути метаболизма глюкозы, в результате чего в нервных клетках происходит накопление сорбитола, фруктозы и снижение

содержания миоинозитола и глутатиона. Повышается осмотическое давление внутри нейронов и нервных волокон, что приводит к их гибели. Параллельно идет активизация процессов свободно-радикального окисления. Происходит неэнзиматическое гликозилирование мембранных и цитоплазматических белков нервных клеток, что также способствует повреждению клеточных мембран, дегенерации и гибели нейронов путем апоптоза.

Согласно сосудистой теории патогенез ДПН рассматривается с позиции недостаточности vasa nervorum. Утолщение базальной мембраны, агрегация форменных элементов крови, нарушение кровотока, повреждение эндотелия, нарушение тонуса vasa nervorum — изменения, характерные для пациентов с диабетической нейропатией. В генезе этих изменений принимают участие все вышеперечисленные патогенетические факторы, но особую роль в повреждении сосудистой стенки играют продукты свободно-радикального окисления (A. Boulton, 2009).

Несмотря на схожесть механизмов патогенеза и клинической картины ДПН при СД 1 и 2 типа, имеются некоторые различия в структуре факторов риска развития нейропатии и ее эпидемиологии. По мнению P.J. Oates (1997), основными факторами риска развития нейропатии у больных СД 1 типа являются уровень гипергликемии, длительность заболевания, возраст пациента, а у пациентов с СД 2 типа — артериальная гипертензия и нарушение обмена липидов. По результатам многоцентровых контролируемых исследований DCCT и UKPDS, частота выявления ДПН составляет 1-2% при впервые выявленном СД 1 типа и 14-20% — при впервые выявленном СД 2 типа.

Учитывая роль гипергликемии в патогенезе ДПН, достижение нормогликемии является основным направлением в профилактике и лечении этого состояния. Однако только достижение нормогликемии не способно быстро ликвидировать клинические проявления ДПН, снижающие качество жизни пациентов. Требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение, особенно для купирования болевого нейропатического синдрома. В настоящее время основным средством базисной патогенетической терапии при диабетогенных поражениях нервной системы, в том числе

при ДПН, обоснованным с точки зрения знаний о патогенезе ДПН и хорошо изученным методами доказательной медицины, является α-липоевая (тиоктовая) кислота. С 1995 по 2001 год было проведено пять международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (ALADIN I, II, III, DEKAN, ORPIL) длительностью от нескольких недель до 2 лет, которые подтвердили высокую эффективность α-липоевой кислоты в лечении ДПН.

Украинское исследование START, о котором далее пойдет речь, было спланировано и выполнено с целью объективизации возможностей терапии ДПН при СД 1 и 2 типа препаратом α-липоевой кислоты в условиях отечественной клинической практики у пациентов с различными исходными характеристиками.

Исследование START

Многоцентровое наблюдательное проспективное нерандомизированное исследование START проводилось в 62 клинических центрах Украины. В общей сложности в нем приняли участие 1511 пациентов с СД и ДПН, в том числе 730 женщин и 781 мужчина. Средний возраст пациентов составил 54,3±0,4 года. Большинство (72%) составляли больные СД 2 типа (n=1088), 28% — СД 1 типа (n=423). Средняя продолжительность диабета у участников исследования START превысила 10 лет, средняя длительность ДПН составила 6,3 года.

Для диагностики ДПН и оценки эффективности проводимой терапии в динамике, помимо стандартного клинико-неврологического обследования, применялись специальные клинические опросники (шкалы), позволяющие объективизировать качественные и количественные характеристики болевого синдрома: шкала нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score — NDS), шкала общего симптоматического счета (Total Symptomatic Score — TSS) и шкала нейропатических симптомов (Neuropathy Symptomatic Score — NSS). Шкала TTS применялась для оценки частоты и интенсивности четырех основных нейропатических симптомов: онемения, жжения, парестезии и боли в конечностях. По шкале NSS определяли наличие таких симптомов нейропатии, как покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезия, мышечная



Б.Н. Маньковский

утомляемость. Учитывались локализация симптомов (стопа, голень и др.), время их возникновения (только ночью, ночью или днем, только днем, сразу после пробуждения) и условия, при которых симптомы проходят (при ходьбе, в положении стоя, лежа).

В обследованной выборке больных исходная оценка симптомов нейропатии по шкалам TSS и NSS составила в среднем 7,82 и 5,35 балла соответственно, что свидетельствовало о выраженной ДПН. Наиболее выраженными симптомами ДПН оказались боль и онемение — 2,3 балла по TSS.

В качестве препарата α-липоевой кислоты в исследовании START был выбран Берлитион (компания «Берлин Хеми»), который используется в Украине с 1998 г. и успел завоевать доверие врачей разных специальностей.

В данном исследовании Берлитион назначали по классической схеме:

- 600 ЕД в 200 мл 0,9% NaCl в течение 30-45 мин внутривенно капельно (1 раз в сутки, на курс — 10-15 инфузий);
- далее по 600 мг/сут перорально не менее 2 мес.

Повторные обследования пациентов проводили через 2-3 нед и через 2 мес после начала терапии. Эффективность лечения оценивали по динамике показателей шкал TSS и NSS, то есть по выраженности симптомов нейропатии.

В результате уже через 2-3 нед терапии отмечалась статистически достоверная редукция основных симптомов ДПН по шкалам NSS и TSS. К концу периода наблюдения показатели достоверно улучшились не только по сравнению с исходным уровнем, но и с результатами 2-й недели терапии. В целом выраженность клинических проявлений нейропатии по шкалам NSS и TSS уменьшилась более чем на 70%, при этом существенные изменения отмечены в отношении всех основных позитивных симптомов ДПН — боли, онемения, жжения, покалывания.

Особый интерес представляют результаты исследования в подгруппах пациентов с СД 1 и 2 типа, а также в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) у больных каждой из подгрупп. Следует отметить, что в подгруппах статистически достоверно отличались исходные характеристики, что закономерно ввиду различий патогенеза и особенностей клинического течения СД 1 и 2 типа (табл. 1, 2). Подгруппы пациентов отличались по возрасту: больные с СД 1 типа были в среднем моложе (38,6±0,6 года) по сравнению с подгруппой СД 2 типа (60,3±0,3 года). Длительность СД и ДПН с момента установки диагноза имели достоверно большие значения у больных с СД 1 типа: 11,8±0,4 года и 7,3±0,32 года соответственно, по сравнению с подгруппой СД 2 типа: 9,5±0,2 года стажа диабета и 5,8±0,14 года — нейропатии.

ИМТ был достоверно выше у пациентов с СД 2 типа: 29,3±0,16 против 24,4±0,2 в подгруппе СД 1 типа. Удельный вес пациентов с артериальной гипертензией оказался выше в группе СД 2 типа: 75,6% против 36,4%.

Также не вызывает удивления тот факт, что микрососудистые осложнения (нефропатия, ретинопатия) чаще отмечались при СД 1 типа, а макрососудистые (инфаркт миокарда, инсульт) – в анамнезе у пациентов с СД 2 типа. Выраженность симптомов нейропатии, определяемая по шкалам TSS и NSS на момент первого визита (до начала лечения), была достоверно выше у больных СД 2 типа: 5,47±0,08 балла по NSS и 7,97±0,05 балла по TSS против 5,05±0,12 и 7,27±0,19 балла соответственно в подгруппе СД 2 типа, хотя длительность диабета и нейропатии у них была достоверно меньшей в сравнении с подгруппой СД 1 типа. Этот факт можно связать с такими дополнительными факторами, как инсулинорезистентность и дислипидемия, присутствующими у пациентов с СД 2 типа с повышенным ИМТ.

Несмотря на существенные различия в исходных характеристиках пациентов, препарат α-липовой кислоты Берлитион оказался одинаково эффективным в купировании симптомов ДПН в обеих подгруппах (табл. 3, 4).

Оценка по шкалам TSS и NSS прогрессивно снижалась на 2-м и 3-м визитах (через 2 нед и 2 мес от начала лечения) у пациентов с СД как 1 типа, так и 2 типа, причем во всех случаях эффективность лечения в динамике достигла уровня статистической достоверности

($p < 0,05$). Таким образом, патогенетические и клинические различия между СД 1 и 2 типа не повлияли на результаты терапии Берлитионом, что позволяет рекомендовать этот препарат для широкого применения в лечении ДПН у пациентов с СД 1 и 2 типа, независимо от длительности заболевания, длительности нейропатии, наличия микро- и макрососудистых осложнений и артериальной гипертензии.

Отдельный субанализ результатов исследования был проведен в подгруппах СД 1 и 2 типа в зависимости от массы тела больных: ИМТ > или < 25 кг/м² (табл. 1, 2).

Пациенты с исходно нормальным и повышенным ИМТ достоверно различались по ряду параметров. В целом можно отметить, что избыточная масса тела у больных СД 2 типа сочеталась с более высокой частотой макрососудистых осложнений, а в подгруппе пациентов с СД 1 типа повышенный ИМТ ассоциировался с более длительным течением диабета и нейропатии. При обоих типах СД в подгруппах больных с избыточной массой тела достоверно чаще встречалась артериальная гипертензия. Обращает на себя внимание тот факт, что в подгруппе СД 1 типа у больных с повышенным ИМТ исходная оценка симптомов нейропатии по шкале NDS была достоверно выше, чем у пациентов с нормальной

Таблица 1. Характеристика пациентов с СД 1 типа с нормальным и повышенным ИМТ

Показатель	ИМТ < 25 кг/м ² n=247	ИМТ > 25 кг/м ² n=176
	M±m	M±m
Возраст, годы	34,3±0,3	45,0±0,4*
ИМТ, кг/м ²	22,0±0,14	28,3±0,16*
Длительность диабета с момента установки диагноза, годы	10,4±0,3	14,1±0,2*
Длительность ДНП с момента установки диагноза, годы	6,5±0,19	8,6±0,14*
Уровень артериального давления (АД), мм рт. ст.: систолическое АД диастолическое АД	125,0±0,7 79,1±0,6	137,4±0,6* 84,5±0,3*
Удельный вес пациентов с артериальной гипертензией, n (%)	53 (24,3)	85 (57,0)*
Макро- и микрососудистые осложнения СД: нефропатия, n (%) ретинопатия, n (%) инфаркт миокарда, n (%) ОНМК, n (%)	97 (36,9) 149 (60,8) – 2 (0,8)	74 (47,7)* 102 (65,8) 2 (1,3) 3 (1,9)
Шкала нейропатического дисфункционального счета (NDS), баллы	7,5±0,3	9,97±0,4*

* Имеется достоверная разница ($p < 0,05$).
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Характеристика пациентов с СД 2 типа с нормальным и повышенным ИМТ

Показатель	ИМТ < 25 кг/м ² n=222	ИМТ > 25 кг/м ² n=866
	M±m	M±m
Возраст, годы	59,9±0,4	60,2±0,3
ИМТ, кг/м ²	22,5±0,2	34,6±0,23*
Длительность диабета с момента установки диагноза, годы	9,3±0,2	9,6±0,35
Длительность ДНП с момента установки диагноза, годы	5,7±0,12	5,8±0,14
Уровень артериального давления (АД), мм рт. ст.: систолическое АД диастолическое АД	137,9±0,7 83,9±0,4	149,2±0,9* 89,3±0,5*
Удельный вес пациентов с артериальной гипертензией, n (%)	120 (54,0)	699 (80,7)*
Макро- и микрососудистые осложнения СД: нефропатия, n (%) ретинопатия, n (%) инфаркт миокарда, n (%) ОНМК, n (%)	63 (28,6) 124 (56,0) 15 (6,6) 9 (3,8)	251 (29,0) 507 (58,5) 69 (8,0)* 47 (5,4)*
Шкала нейропатического дисфункционального счета (NDS), баллы	8,5±0,3	8,5±0,22

* Имеется достоверная разница ($p < 0,05$).
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 3. Динамика выраженности ДПН при лечении α-липовой кислотой (препарат Берлитион®) у пациентов с СД 1 типа

Оценочная шкала	ИМТ, кг/м ²	1	2	3	4	5	6
		1 визит (до лечения)	2 визит (через 2 нед)	3 визит (через 2 мес)	p=1-2	p=1-3	p=2-3
Шкала неврологических симптомов (NSS)	<25 n=247	4,80±0,11	2,60±0,10	1,20±0,06	<0,05	<0,05	<0,05
	>25 n=176	5,28±0,13*	3,15±0,11*	1,51±0,06*	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале NSS (% от исходного)	<25 n=247	–	46,9	75,8	<0,05	<0,05	<0,05
	>25 n=176	–	40,4	71,5	<0,05	<0,05	<0,05
Общая шкала неврологических симптомов (TSS)	<25 n=247	7,10±0,18	3,60±0,15	1,70±0,09	<0,05	<0,05	<0,05
	>25 n=176	8,20±0,21*	4,50±0,17*	2,10±0,10*	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале TSS (% от исходного)	<25 n=247	–	48,8	76,2	<0,05	<0,05	<0,05
	>25 n=176	–	45,4	74,6	<0,05	<0,05	<0,05

* Установлена достоверная разница ($p < 0,05$) между группами пациентов с СД 1 типа с ИМТ < или > 25 кг/м².

Таблица 4. Динамика выраженности ДПН при лечении α-липовой кислотой (препарат Берлитион®) у пациентов с СД 2 типа

Оценочная шкала	ИМТ, кг/м ²	1	2	3	4	5	6
		1 визит (до лечения)	2 визит (через 2 нед)	3 визит (через 2 мес)	p=1-2	p=1-3	p=2-3
Шкала неврологических симптомов (NSS)	<25 n=222	5,80±0,12	3,20±0,10	1,40±0,06	<0,05	<0,05	<0,05
	>25 n=866	5,40±0,11*	3,10±0,11	1,50±0,07*	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале NSS (% от исходного)	<25 n=222	–	44,6	75,3	<0,05	<0,05	<0,05
	>25 n=866	–	42,3	73,0	<0,05	<0,05	<0,05
Общая шкала неврологических симптомов (TSS)	<25 n=222	8,20±0,19	4,60±0,18	1,80±0,09	<0,05	<0,05	<0,05
	>25 n=866	7,90±0,17*	4,40±0,17*	2,0±0,10*	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале TSS (% от исходного)	<25 n=222	–	44,0	77,9	<0,05	<0,05	<0,05
	>25 n=866	–	44,0	74,6	<0,05	<0,05	<0,05

* Установлена достоверная разница ($p < 0,05$) между группами пациентов с СД 1 типа с ИМТ < или > 25 кг/м².

массой тела: 9,97±0,4 и 7,5±0,3 балла соответственно. Это может быть обусловлено большей длительностью диабета и ДПН у больных СД 1 типа и повышенным ИМТ. Подобных различий не отмечали в подгруппе СД 2 типа: как видно из таблицы 2, исходная оценка нейропатии по NDS не зависела от массы тела.

Результаты терапии ДПН Берлитионом в зависимости от типа СД и массы тела представлены в таблицах 3 и 4. В отношении редукции симптомов ДПН результаты оказались сравнимыми как между подгруппами СД 1 и 2 типа, так и между пациентами с нормальной или избыточной массой тела. Из таблицы 3 (СД 1 типа) видно, что при исходно худших оценках по шкалам у пациентов с ИМТ > 25 кг/м² они медленнее реагировали на терапию и у них были достигнуты худшие результаты после окончания курса лечения, однако в относительных цифрах степень редукции симптоматики нейропатии на 2-м месяце наблюдения различалась лишь на 4,3% по шкале NSS (75,8% в подгруппе ИМТ < 25 кг/м² и 71,5% в подгруппе ИМТ > 25 кг/м²) и на 1,6% по шкале TSS (76,2% и 74,6% соответственно) без достоверной разницы между группами. Таким образом, степень клинического улучшения в подгруппе СД 1 типа оказалась достаточно

высокой и практически не зависела от массы тела и исходной выраженности нейропатии.

Высокая эффективность лечения, которая практически не зависела от исходных значений ИМТ, отмечена и в подгруппе СД 2 типа.

Таким образом, в крупном украинском исследовании START были получены подтверждения высокой эффективности α-липовой кислоты (препарат Берлитион®) в патогенетической терапии ДПН. Лечение Берлитионом в течение 2 месяцев обеспечивало уменьшение выраженности симптомов нейропатии (определяемой по шкалам NSS и TSS) приблизительно на 75% от исходной при обоих подтипах СД, независимо от наличия макро- и микрососудистых осложнений диабета и избыточной массы тела. Эти данные позволяют по-новому взглянуть на возможности эффективного лечения пациентов с ДПН в условиях ежедневной клинической практики и рекомендовать препарат α-липовой кислоты Берлитион® как патогенетически оправданное и прошедшее проверку методами доказательной медицины средство контроля ДПН.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**