

Основные принципы лечения диабетической полинейропатии: в фокусе — патогенетическая терапия

По материалам научно-практической конференции «Девятые Данилевские чтения»

Вопросам диагностики и лечения диабетической полинейропатии (ДПН) ввиду актуальности и сложности данной проблемы традиционно уделяется большое внимание на научно-практических эндокринологических форумах. Участники одного из наиболее значимых событий года в области эндокринологии — конференции с международным участием «Достижения и перспективы экспериментальной и клинической эндокринологии» («Данилевские чтения»), которая в этом году состоялась 2-3 марта в г. Харькове, имели возможность познакомиться с точкой зрения на лечение ДПН ведущего невролога Украины и практикующего эндокринолога.

Взгляд невролога на современные возможности медикаментозной терапии ДПН представила главный специалист МЗ Украины по неврологии, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко.



— Диабетическая полинейропатия (ДПН) является широко распространенным осложнением сахарного диабета (СД), при этом риск его развития возрастает по мере увеличения длительности диабета. Так, при манифестации СД ДПН выявляют у 6% больных, через 5 лет — у 15%, 10 лет — у 20%, 15 лет — у 25%, 25 лет — более чем у 50% (A.J. M.Boulton, 2007). Если же для диагностики ДПН применять высокочувствительные электрофизиологические

методы, то частота выявления этого осложнения у больных СД возрастает до 80%. Факторами риска развития ДПН являются длительность и тип СД, длительность периодов выраженной гипергликемии, курение, возраст, мужской пол, высокий рост.

Патогенез ДПН сложен и до конца не изучен. Длительная гипергликемия приводит прежде всего к метаболическим изменениям в нервных волокнах и развитию оксидантного стресса, однако в патогенезе заболевания важную роль играет и поражение *vasa nervorum* с нарушением кровоснабжения нервных волокон. В результате этих процессов развивается дистрофия и атрофия аксонов, демиелинизация и дегенерация нервных волокон, нейрональный апоптоз. Клинические проявления ДПН многообразны. Выделяют следующие клинические варианты ДПН: симметричная дистальная сенсорная полинейропатия, вегетативная полинейропатия, симметричная проксимальная моторная невропатия, асимметричная проксимальная моторная невропатия, торакоабдоминальная невропатия, радикулопатия, множественная мононевропатия, краниальная невропатия. Наиболее распространенной формой ДПН является симметричная дистальная сенсорная полинейропатия.

Диагностика ДПН основывается на тщательном клинико-неврологическом и эндокринологическом обследовании больного, а также электромиографических исследованиях. Для постановки диагноза ДПН необходимо тщательное исследование болевой (с помощью специальной иглы с притупленным концом), температурной (с помощью инструмента Tip-therm), тактильной (с помощью монофиламента), вибрационной (с помощью камертона) чувствительности. Важное место в постановке диагноза отводится электромиографическим исследованиям.

Лечение ДПН включает патогенетическое и симптоматическое лечение. Патогенетическое лечение исходя из данных доказательной медицины состоит из коррекции гипергликемии, применения тиоктовой (α -липоевой) кислоты, бенфотиамина.

Ключевую роль в ведении пациентов с ДПН играет компенсация СД — поддержание нормогликемии с помощью диеты, инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов. Очень важно не допускать резких колебаний уровня глюкозы в крови, причем не только гипер-, но и гипогликемии. Установлено, что риск развития ДПН увеличивается при частых эпизодах тяжелой гипогликемии, которые могут вызывать демиелинизацию нервных волокон и поражение передних рогов серого вещества спинного мозга.

Помимо компенсации СД, схема ведения пациентов с ДПН согласно протоколу оказания медицинской помощи больным диабетической нейропатией (приказ МЗ Украины № 356 от 22.05.2009) должна включать: серосодержащие препараты (α -липоевая (тиоктовая) кислота, унитиол, тиосульфат натрия), комплекс витаминов группы В. Симптоматическая терапия болевого синдрома включает нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, трициклические антидепрессанты, габапентин, сосудорасширяющие средства, физиотерапевтическое лечение и лечебную физкультуру.

Одним из наиболее эффективных средств патогенетической терапии ДПН является α -липоевая кислота. В многочисленных клинических исследованиях (ALADIN I, ALADIN II, ALADIN III, DEKAN, ORPIL, SYDNEY и др.) было показано, что применение α -липоевой кислоты как при внутривенном введении (600 мг в сутки), так и при пероральном приеме (600-1800 мг в сутки) значительно уменьшает выраженность симптомов ДПН (боль, чувство жжения, парестезии и др.), неврологического дефицита, улучшает проводимость нервов.

Одним из широко применяемых в эндокринологической и неврологической практике препаратов α -липоевой кислоты, эффективность которого доказана большим опытом клинического применения, является препарат Тиогамма® (Тиогамма®

инъекции, Тиогамма® Турбо, Тиогамма® таблетки). Очень удобна в применении уникальная инфузионная форма — Тиогамма® Турбо, содержащая в 50 мл 600 мг готового раствора α -липоевой кислоты. В своей основе инфузионные формы Тиогамма® содержат меглюминовую соль, что делает препарат наиболее безопасным для пациента. Тиогамма® Турбо вводится внутривенно капельно, один раз в сутки в течение 10-15 дней с последующим переходом на таблетированную форму α -липоевой кислоты — Тиогамма® таблетки.

Патогенетически обоснованным является назначение витаминов группы В, которые способствуют ремиелинизации и регенерации нервных волокон, а также оказывают целый ряд других нейротропных эффектов. Доказанной эффективностью при ДПН обладает препарат Мильгамма® ампулы, широко применяемый в нашей клинике, содержащий витамины группы В в терапевтических дозах. Например, всего в 2 мл (одна ампула) препарата Мильгамма® инъекции содержится 100 мг тиамина (витамин В₁), 100 мг пиридоксина (витамин В₆) и 1000 мкг цианокобаламина (витамин В₁₂). Лидокаин в составе препарата (20 мг) обеспечивает его безболезненное введение, а также воздействуя на клеточные мембраны, усиливает лечебный эффект витаминов В. Инъекционную форму препарата Мильгамма® рекомендуется применять в острой стадии ДПН с выраженным болевым синдромом (ежедневно в течение 10-15 дней) с последующим переходом на курсовое применение таблетированной формы.

Для перорального применения более оптимальной является жирорастворимая форма тиамина, обладающая значительно большей биодоступностью при приеме *per os*. Единственным известным в Украине таблетированным препаратом, содержащим жирорастворимую форму витамина В₁ — бенфотиамин, является Мильгамма® таблетки (бенфотиамин 100 мг + пиридоксин гидрохлорид 100 мг). Следует подчеркнуть, что в Мильгамме содержатся эффективные лечебные дозы бенфотиамина и пиридоксина, при приеме препарата по рекомендованной схеме (3 таблетки в день) суточная доза составляет 300 мг. Известны случаи пиридоксинзависимой полинейропатии, вызванной приемом пиридоксина в суточной дозе более 500 мг.

Эффективность и безопасность бенфотиамина в лечении ДПН продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BENDIP (BENfotiamine in Diabetic Polyneuropathy), результаты которого были опубликованы в 2008 году. В исследовании приняло участие 165 пациентов с симметричной дистальной ДПН, которые были разделены на три группы, принимавшие бенфотиамин 600 мг/сут, бенфотиамин 300 мг/сут и плацебо. Через 6 недель лечения показатели по шкале неврологических симптомов (Neurology Symptom Score, NSS) достоверно отличались между группами ($p=0,033$). При этом уменьшение выраженности симптомов было наибольшим в группе бенфотиамин 600 мг и коррелировало с продолжительностью лечения. Наилучшие результаты по общей шкале неврологических симптомов (Total Symptom Score, TSS) при применении бенфотиамина были получены для симптома «боль». Переносимость бенфотиамина была сравнима с плацебо.

Одним из наиболее частых симптомов ДПН является боль, которая существенно снижает качество жизни пациентов. В настоящее время для лечения нейропатического болевого синдрома при ДПН широко применяют антидепрессанты (амитриптилин — препарат первой линии), антиконвульсанты (антагонисты кальциевых (габапентин, прегабалин) и натриевых каналов (карбамазепин), опиоидные анальгетики, местные препараты (лидокаин и др.), антагонисты N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов (кетамин, мемантин, амантадин). Препаратом выбора для купирования болевого синдрома при ДПН является Габагамма® (габапентин). Дозу препарата подбирают индивидуально (от 300 до 3600 мг/сут, разделенных на три приема).

Таким образом, кратко схему медикаментозной терапии ДПН можно представить следующим образом:

- в остром периоде — Тиогамма® Турбо и Мильгамма® инъекции (в течение 10-15 дней);
- при выписке из стационара в качестве продолжения терапии — Тиогамма® таблетки (600-1200 мг/сут) и Мильгамма® таблетки (1-3 таб/сут) в течение не менее 2 месяцев;
- Габагамма® при выраженном болевом синдроме.

Для лечения ДПН часто используют физиотерапевтические методы: гипербарическую оксигенацию, фототерапию, магнитотерапию, электрофорез, диодинамические токи, электростимуляцию паретических мышц, иглотерапию. Противопоказанием к их применению является тяжелая соматическая патология или тяжелая декомпенсация метаболизма.

Кандидат медицинских наук Ирина Петровна Романова (ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины») акцентировала внимание участников конференции на патогенетической терапии ДПН и, в частности, применении α -липоевой кислоты.



— Оптимальным выбором для патогенетической терапии ДПН являются препараты, оказывающие влияние на многие звенья патогенеза как самого заболевания, так и его осложнений. Одним из таких препаратов является α -липоевая (тиоктовая) кислота, которая обладает следующими механизмами действия: уменьшение окислительного стресса, повышение энергетического метаболизма, ингибирование конечных продуктов неэнзиматического гликозилирования, улучшение аксонального транспорта, стимуляция секреции факторов роста нервов, улучшение микроциркуляции, снижение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и др.

Препараты α -липоевой кислоты, как одного из наиболее эффективных патогенетических средств для лечения ДПН, включены в стандарты лечения больных с ДПН.

С 1995 года по настоящее время было проведено восемь крупномасштабных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности α -липоевой кислоты при ДПН, в которых приняли участие 1686 пациентов. Как показали результаты этих исследований, при применении α -липоевой кислоты повышается проводимость двигательных и сенсорных нервов, уменьшается выраженность клинических проявлений диабетической нейропатии, улучшается общее состояние пациентов, повышается качество их жизни.

В исследовании ALADIN уже через 19 дней применения α -липоевой кислоты внутривенно в дозе 600 мг выраженность симптомов нейропатии по шкале TSS уменьшилась на 63,5% по сравнению с исходным показателем ($p<0,001$). Подобный результат в отношении показателя TSS (снижение приблизительно на 66%) был получен и при применении в течение 160 дней Актовегина в исследовании (D. Ziegler et al., 2009). При этом стоимость столь длительного курса лечения существенно превышает таковую 3-недельного курса применения α -липоевой кислоты.

Длительный курс терапии α -липоевой кислотой (в течение 4-7 месяцев) способствует уменьшению выраженности не только позитивных симптомов ДПН (боль, жжение, парестезии), но и неврологического дефицита, а также улучшает состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных с диабетической автономной кардиопатией — одного из наиболее трудно поддающихся лечению патологических состояний в практике диабетологов.

Препараты α -липоевой кислоты, помимо высокой эффективности, характеризуются также высоким профилем безопасности и переносимости. Однако профиль безопасности этих лекарственных средств во многом зависит от того, какая соль α -липоевой кислоты входит в состав инфузионной формы. Например, при применении этилендиаминовой соли мы наблюдали большее количество нежелательных реакций, включая контактный дерматит, аллергические реакции, астено-вегетативные и невротические нарушения, диспептические расстройства и др. С 1992 года ряд фармацевтических компаний отказались от применения этилендиаминовой соли в производстве лекарственных препаратов.

Одним из препаратов, содержащих меглюминовую соль α -липоевой кислоты, является Тиогамма®. Обращают на себя внимание преимущества препарата Тиогамма® Турбо, представляющего собой готовый раствор для инфузий (50 мл 1,2% раствора (600 мг) α -липоевой кислоты во флаконах из темного стекла):

1. Применение препарата Тиогамма® Турбо позволяет избежать излишней водной нагрузки у больных с сопутствующей сердечной недостаточностью.
2. Сокращается время инфузии.
3. Снижается риск инфицирования.
4. Уменьшаются затраты на физраствор и шприцы, что является немаловажным фактором для наших пациентов.

Флаконы из темного стекла и более быстрое введение предохраняют α -липоевую кислоту от распада на свету. Этот препарат высокоэффективен и хорошо переносится. Наряду с монотерапией тиоктовой кислотой мы имеем достаточный положительный опыт ее использования в сочетании с комбинированными формами витаминов группы В. Комплекс Мильгамма® инъекции обладает рядом преимуществ. Во-первых, он содержит в своем составе безопасный стабилизатор (гексацианоферрат калия), который в отличие от цианида калия (содержится в большинстве инъекционных форм витаминов В) значительно меньше выделяет цианид-ионы в растворе. Во вторых, в комплекс Мильгамма® инъекции входит местный анестетик лидокаин, позволяющий обезболить инъекцию, а также усилить действие витаминов группы В. В-третьих, Мильгамма® инъекции выпускается в экономичной упаковке № 5 в ампулах по 2 мл, что более удобно и доступно для наших пациентов.

Подготовила Наталья Мищенко

31