

**Б.Н. Маньковский, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев**

# Современные подходы к лечению диабетической нейропатии

**Число больных, страдающих сахарным диабетом, постоянно растет, причем скорость увеличения количества пациентов с диабетом позволяет утверждать о глобальной эпидемии заболевания. В нашей стране также отмечается ежегодный рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета. При этом опасность этого заболевания прежде всего заключается в том, что у больных часто развиваются осложнения со стороны различных органов и систем, приводящие к резкому ухудшению качества жизни вплоть до инвалидизации и ранней смерти. По данным многих клинико-эпидемиологических исследований установлено, что поражение нервной системы (диабетическая нейропатия) – одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета. При этом в патологический процесс могут вовлекаться различные отделы нервной системы: головной и спинной мозг, периферические соматические и вегетативные нервы с формированием соответствующей клинической симптоматики.**

В настоящее время общепризнано, что основным фактором, «запускающим» каскад патологических процессов, ведущих к развитию нейропатии, является хроническая гипергликемия, отмечающаяся при декомпенсированном сахарном диабете. Вместе с тем механизмы, опосредующие повреждающее влияние гипергликемии на ткань нервной системы, до конца не исследованы. Так, в последние годы в формировании нейропатии особое значение придается следующим патофизиологическим феноменам: активации полиолового пути обмена глюкозы с накоплением в нервной ткани осмотически активного сорбитола, что приводит к отеку и набуханию нервных волокон; повышению содержания продуктов неэнзиматического гликозилирования белков; снижению содержания миоинозитола, таурина; активации оксидативного стресса в результате аутоокисления глюкозы и накопления продуктов перекисного окисления свободных радикалов; усилению активности протеинкиназы С; снижению активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы; нарушению выработки нейрональных факторов роста. Наряду с этим патогенетическую роль играет снижение кровотока в эпинеуральных сосудах, а в ряде случаев – ишемические повреждения ядер нервов вследствие диабетических микро- и макроангиопатий [1-3].

Диабетическую нейропатию подразделяют на периферическую соматическую, периферическую вегетативную нейропатию и на центральную нейропатию, проявляющуюся изменениями функционирования головного и спинного мозга. При этом наиболее часто в клинической практике встречается поражение периферических нервов, которое у пациентов, страдающих сахарным диабетом, обычно начинается с наиболее дистальных отделов нервной системы, вовлекая в патологический процесс по мере своего прогрессирования более проксимальные волокна. В современной классификации диабетической нейропатии выделяют различные клинические синдромы периферической нейропатии: диффузную симметричную дистальную сенсорно-моторную нейропатию (называемую полинейропатией); диабетическую амиотрофию; диффузную моторную нейропатию; острую болевую нейропатию; инсультный неврит; мононейропатии (периферических, прежде всего черепно-мозговых, нервов) и разнообразные симптомы вегетативной нейропатии [4].

При этом наиболее часто встречается периферическая соматическая сенсорно-моторная нейропатия – у 15,5-47,6% больных сахарным диабетом. Показатель распространенности этого осложнения диабета во многом зависит от методов, применяемых для его выявления. При использовании высокочувствительных способов диагностики с применением электрофизиологических тестов, позволяющих выявить скрытые субклинические формы данного осложнения, показатель распространенности нейропатии существенно возрастает – до 80% и более [1].

Часто у пациентов отмечается диабетическая полинейропатия, протекающая преимущественно с поражением мелких или крупных нервных волокон, которая клинически проявляется типичным симптомом-комплексом, характеризующимся постепенно нарастающими болями, онемением,

чувством жжения, парестезиями, судорогами в области нижних и (реже) верхних конечностей (преимущественно в дистальных отделах по типу «носков и перчаток», захватывая, как уже отмечалось выше, все более проксимальные отделы конечностей). При этом больные предъявляют жалобы на развитие этих симптомов в основном в ночное время и в состоянии покоя, что является характерным дифференциально-диагностическим признаком данного осложнения диабета, поскольку при преимущественно сосудистых поражениях болевой синдром возникает при нагрузке в течение дня.

Следует подчеркнуть, что у пациентов, страдающих диабетической полинейропатией, выделяют так называемые позитивные и негативные симптомы. К позитивным симптомам относят боли, чувство жжения, парестезию, аллодинию (симптом, при котором больные воспринимают обычное раздражение, например легкое прикосновение, как выраженный болевой раздражитель). К негативным – чувство онемения и, конечно, снижение чувствительности (температурной, болевой, тактильной, вибрационной, проприоцептивной). Очень важно отметить, что больные с позитивными симптомами гораздо чаще обращаются к врачу и, соответственно, диагноз диабетической нейропатии ставят им раньше, чем больным, у которых преобладают негативные симптомы, хотя именно снижение чувствительности предрасполагает к формированию синдрома диабетической стопы. Поэтому очень важным является активное выявление негативных симптомов и раннее назначение патогенетической терапии в течение достаточно длительного периода.

При клиническом неврологическом исследовании больного с диабетической полинейропатией часто выявляют снижение или выпадение коленных, голеностопных рефлексов, неравномерное снижение чувствительности. Нередко отмечают фасцикуляции мелких мышечных волокон и атрофию мышц. При осмотре обращает на себя внимание нормальная или повышенная температура кожи в области пораженных отделов конечностей, сохраненная пульсация по крупным артериям (при этом часто отмечается артерию-венозное шунтирование, что ведет к повышению температуры стоп при неэффективной микроциркуляции), хотя при сочетании нейропатии и диабетических микро- и макроангиопатий также можно выявить изменения, характерные для поражения соответствующих сосудов.

Диагностику диабетической полинейропатии осуществляют на основании характерных клинических проявлений осложнения этого заболевания, данных неврологического обследования больного и специальных тестов. Достаточно простым в осуществлении и высокоинформативным в плане диагностики является метод определения порога температурной, болевой, тактильной и вибрационной чувствительности. При этом у больных с полинейропатией обнаруживают резкое повышение порога чувствительности, что определяет нечувствительность этих пациентов к различным микротравмам и высокую предрасположенность к развитию у них характерных диабетических нейропатических язв стоп. Именно нейропатия является основным

патогенетическим фактором, лежащим в основе формирования так называемого синдрома диабетической стопы, приводящего к значительному возрастанию риска ампутаций нижних конечностей у больных диабетом. Поэтому пациенты с нейропатией представляют группу риска развития поражения стоп. В научно-исследовательских целях применяется определение скорости проведения нервного импульса с помощью метода электронейромиографии. При этом уже в начальных стадиях заболевания отмечается снижение скорости нервного проведения. Вместе с тем, несмотря на точность и информативность электронейромиографии, данный метод не применяют широко в клинической практике в силу его трудоемкости, высокой стоимости и возможности постановки диагноза без применения исследования скорости нервной проводимости.

Следует особо отметить, что при постановке диагноза диабетической полинейропатии (как и других клинических вариантов нейропатии у больных сахарным диабетом) необходимо исключить возможность другой причины нейропатии (инфекции, алкоголизм, метаболические заболевания – гипотиреоз, почечная недостаточность, недостаточность витаминов, прежде всего фолиевой кислоты, витамина  $\text{B}_{12}$ ; интоксикация лекарственными препаратами, солями тяжелых металлов – свинцом, ртутью, мышьяком; генетические заболевания, поражения сосудов, злокачественные заболевания). К сожалению, в клинической практике часто такой диагноз ставят только на основании признаков нейропатии и наличия сахарного диабета без проведения необходимой дифференциальной диагностики. Естественно, не устранив истинные причины поражения периферической нервной системы, невозможно оказать эффективную помощь больному.

У пациентов с установленным диагнозом диабетической нейропатии лечение должно быть направлено прежде всего на достижение оптимального метаболического контроля сахарного диабета, поддержание нормогликемии путем подбора адекватных доз и схем инсулина и (или) пероральных сахароснижающих средств. В настоящее время не существует убедительных научных данных, указывающих на преимущество какого-либо вида сахароснижающей терапии в плане лечения диабетической нейропатии. Поэтому акцент должен быть сделан на достижении и поддержании компенсации диабета с использованием всего арсенала сахароснижающих лекарственных средств.

Обучение больных диабетом правилам ухода за ногами с целью предотвращения и раннего выявления диабетических язв стопы, предрасположенность к развитию которых значительно повышена у лиц с нейропатией, является неотъемлемым компонентом лечения. Пациент должен избегать хождения босиком, длительного ношения новой обуви, вросших ногтей из-за возможности появления незамеченных травм, обусловленных сниженной чувствительностью. Чрезвычайно важным является обучение систематическому ежедневному осмотру как подошвенной, так и тыльной поверхности ног, например, с помощью зеркал. Установлено, что эффективное обучение больных сахарным диабетом



Б.Н. Маньковский

позволяет предотвратить развитие язв стопы в более чем 50% случаев.

В настоящее время в клинической практике в качестве средств патогенетической терапии диабетической нейропатии активно применяют препараты альфа-липовой кислоты, механизм действия которой при сахарном диабете заключается прежде всего в уменьшении оксидативного стресса. Рекомендательная доза препарата составляет 600 мг внутривенно капельно (на курс 10-15 инфузий) и/или 600-1200 мг в сутки (перорально 1-2 раза в сутки по 600 мг) в течение 1,5-2 месяцев [5]. В последние годы на основе данных крупных клинических исследований (прежде всего группы, возглавляемой Dan Ziegler, Дюссельдорф, Германия, и др.) несколько меняются акценты в назначении альфа-липовой кислоты. Так, показано, что препарат может и в ряде случаев должен применяться в течение длительного периода – до 6 месяцев и более, поскольку при этом тормозится прогрессирование патологического процесса в периферических нервах. Это представляется особенно важным у больных с преобладанием описанных выше негативных симптомов диабетической полинейропатии, которым часто не назначают препараты, воздействующие на периферическую нервную систему. Как нам представляется, именно такой группе пациентов особенно показано назначение препаратов альфа-липовой кислоты в течение длительного периода с целью предупреждения прогрессирования процесса и уменьшения неврологического дефицита. Таким образом, по современным представлениям, препараты альфа-липовой кислоты (как патогенетические препараты) нужно применять не только и не столько для купирования выраженных клинических проявлений диабетической нейропатии, а с целью замедления прогрессирования патологического процесса – диабетической нейропатии. Также имеются данные об эффективности применения альфа-липовой кислоты для лечения пациентов с кардиоваскулярной формой вегетативной диабетической нейропатии. В настоящее время в нашем арсенале имеется целый ряд препаратов альфа-липовой кислоты, которые с успехом применяют в клинической практике – **Тиогамма®**, **Тиогамма® Турбо** и др. Мы считаем, что выбор конкретного препарата альфа-липовой кислоты должен быть предостережен лечащему врачу на основании его клинического опыта. В ряде клинических ситуаций наиболее оправдан выбор инновационной формы препаратов альфа-липовой кислоты – **Тиогамма® Турбо**, который выпускается во флаконах по 50 мл (600 мг альфа-липовой кислоты). Поэтому введение препарата позволяет получить необходимую дозу альфа-липовой кислоты – 600 мг – в меньшем объеме жидкости, что актуально для больных сахарным диабетом различных возрастных групп – от молодых, ведущих активный образ жизни, до более пожилых, страдающих сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Препарат **Тиогамма® Турбо** назначают при ограничении введения пациенту большего количества жидкости, необходимости одновременного введения других инъекционных препаратов и при монотерапии альфа-липовой кислотой в условиях дневного стационара и клиники.

К другим патогенетическим средствам лечения больных с диабетической нейропатией



относится препарат, содержащий жирорастворимый бенфотиамин, который способен блокировать целый ряд патогенетических механизмов формирования нейропатии. В проведенных ранее экспериментальных исследованиях было показано, что бенфотиамин путем активации транскетолазы, фермента, ограничивающего скорость реакции в неокислительной ветке пентозофосфатного шунта обмена глюкозы, блокирует несколько путей гипергликемического повреждения тканей — гексозаминовый путь, образование конечных продуктов неэнзиматического гликозилирования, активацию протеинкиназы С и провоспалительного фактора NF-κB [6]. Более того, бенфотиамин уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции, которой в настоящее время придается большое значение как патогенетическому фактору формирования диабетической нейропатии [7]. В недавно опубликованном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 165 пациентов, страдающих сахарным диабетом, осложненным дистальной симметричной нейропатией, было показано, что назначение бенфотиамин в дозе 600 мг в сутки приводило к статистически достоверному уменьшению выраженности клинических проявлений нейропатии [8]. В настоящее время бенфотиамин в дозе 100 мг содержится в препарате **Мильгамма® таблетки** (производства «Верваг Фарма», Германия).

Также имеются исследования, в которых было показано положительное влияние актовегина на течение диабетической нейропатии. Следует отметить, что указанные препараты (альфа-липоевая кислота, бенфотиамин, актовегин), по-видимому, воздействуют на разные точки патогенеза диабетической нейропатии и их назначение для лечения пациентов с диабетической нейропатией носит взаимодополняющий характер.

При необходимости устранения клинических проявлений диабетической периферической нейропатии, прежде всего болевого синдрома, ухудшающего качество жизни пациентов, важное значение имеет выбор адекватных и эффективных средств симптоматической терапии.

При болевом синдроме в качестве первой линии терапии назначают простые анальгетики (нестероидные противовоспалительные препараты). Однако применение этих лекарственных средств не всегда достаточно эффективно купирует проявления диабетической нейропатии и сопряжено с развитием ряда побочных эффектов прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта. При клинически выраженных болевых формах диабетической нейропатии рекомендуют применение более эффективных противоболевых препаратов — трициклических антидепрессантов (амитриптилин, десипрамин, имипрамин, хломипрамин).

В случае неэффективности или наличия противопоказаний к применению трициклических антидепрессантов необходимо использовать препараты, обладающие противосудорожным действием. Так, в клинических исследованиях показана эффективность карбамазепина в купировании симптомов диабетической нейропатии. В последние годы опубликованы данные о положительном эффекте использования противосудорожного препарата — габапентина в лечении пациентов с диабетической нейропатией [9]. Механизм терапевтического действия габапентина заключается в блокировании центральных механизмов болевого синдрома, усилении тормозного влияния вышележащих отделов центральной нервной системы на соответствующие центры боли. В ряде исследований показано, что габапентин у пациентов с диабетической нейропатией оказался более эффективным в купировании болевого синдрома при меньшем количестве побочных эффектов по сравнению с амитриптилином [10]. Особого внимания заслуживает препарат габапентина — **Габагамма®**, который представлен в трех дозировках — 100, 300 и 400 мг. Это дает возможность врачу индивидуально подобрать пациенту эффективную лечебную дозу. Обычно терапию начинают с назначения препарата в дозе 300-400 мг в сутки с постепенным

увеличением до 1800-3600 мг в сутки, разделенных на три приема. Кроме того, в ряде случаев у пациентов с пониженным питанием терапию необходимо начинать с суточной дозы 100 мг препарата **Габагамма®** с последующим увеличением до эффективной лечебной. Имеются данные о положительном влиянии препаратов, воздействующих на захват серотонина нейронами в головном мозге (дулоксетин), на уменьшение болевого синдрома при диабетической нейропатии.

Традиционно для лечения периферической соматической нейропатии используют физиотерапевтические методы, такие как электрофорез с новокаином, амплипульс, массаж, иглорефлексотерапия, позволяющие уменьшить выраженность симптомов нейропатии, хотя эффективность этих физиотерапевтических воздействий остается неустановленной с позиций доказательной медицины.

Современная терапия диабетической нейропатии, основанная на сочетании патогенетических и симптоматических препаратов, позволяет в значительной мере купировать клинические проявления этого осложнения, предотвратить прогрессирование патологического процесса в нервной ткани и в конечном итоге существенно улучшить качество жизни таких пациентов.

#### Література

1. Boulton A.J.M. Diabetic Neuropathy. — Exeter: Marius Press, 1997 — 207 p.
2. Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (eds) Textbook of diabetic neuropathy. — Georg Thieme Verlag, 2003. — 394 p.
3. Varkonyi T., Kempler P. Diabetic neuropathy: New strategies for treatment. — Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2008. — 10. — P. 99-108.
4. Thomas P.K. Classification of the diabetic neuropathies. In: Textbook of diabetic neuropathy. Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (eds) — Georg Thieme Verlag, 2003. — P. 175-177.

5. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. — Treat Endocrinol. — 2004. — 3. — P. 173-189.
6. Hammes H.P., Du X., Edelstein D., Taguchi T., Matsumura T., Ju Q., Lin J., Bierhaus A., Nawroth P., Hannak D., Neumaier M., Bergfeld R., Giardino I., Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycaemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nature Medicine. — 2003. — 9 (3). — P. 294-299.
7. Stirban A., Negrean M., Stratmann B., Gawlowski T., Horstmann T., Gotting C., Kleesiek K., Mueller-Roesel M., Koschinsky T., Uribarri J., Vlassara H., Tschöpe D. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. — 2006. — 29 (9). — P. 2064-2071.
8. H. Stracke, W. Gaus, U. Achenbach, K. Federlin, R.G. Bretzel Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. Exp Clin Endocrinol Diab. — 2008. — 116. — P. 1-6.
9. Backonja M., Glanzman R.L. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. — Clin Ther. — 2003. — 25. — P. 81-104.
10. Dalocchio C., Buffa C., Mazzarelli P., Chirolli S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. J Pain Symptom Manage. — 2000. — 20. — P. 280-285.



# Тіогама®

## ЕФЕКТИВНА ПРИ ПОЛІНЕЙРОПАТІЯХ ТА ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ!

### БЕЗПЕЧНА МЕГЛЮМІНОВА СІЛЬ

#### ТІОГАМА® ПОКАЗАННЯ:

- ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ
- Алкогольна нейропатія
- ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ (гепатити, жировий гепатоз, цироз)
- Профілактика порушень мозкового кровообігу
- Інтоксикації, у т. ч. солями важких металів
- Отруєння, у т. ч. грибами
- Атеросклероз (профілактика та лікування)



Представництво "Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ"  
04112, м. Київ, вул. Дегтярівська, 62.  
Тел./факс: (044) 501-55-47, e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua  
www.woerwagpharma.kiev.ua

Р.С. № UA1555/01/01 від 08.07.2004 р. № UA1523/01/01 від 07.07.2004 р. № UA1523/02/01 від 18.03.2008 р.