

И.А. Строков, К.И. Строков, Ж.А. Афонина,
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Российская медицинская академия последипломного образования

Патогенетическая терапия диабетической полинейропатии

Выдающийся отечественный исследователь клиники и патогенеза неврологических осложнений сахарного диабета (СД) В.С. Прихожан в прошлом веке в своей книге предвосхитил современный взгляд на причинно-следственные связи биохимических процессов в периферических нервах при гипергликемии, объединив сосудистую и метаболическую теории. Лишь в 2001 году американский ученый Майкл Браунли в статье, опубликованной в журнале Nature, обобщил экспериментальные и клинические данные о молекулярных и биохимических основах патогенеза диабетической полинейропатии (ДПН), указав на конкретные механизмы нарушения метаболизма, приводящие к поражению сосудов микроциркуляторной системы и нервных волокон. В 2003 году коллектив немецких и американских ученых опубликовал результаты экспериментальных исследований, развивающих теорию М. Браунли, которая приняла окончательную стройную форму.

Согласно современным научным представлениям ведущую роль в формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах играет не активация полиолового пути обмена глюкозы из-за гипергликемии, а блокада гексоаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов ее обмена, в частности глюкозо-6-фосфата. Повышение концентрации промежуточных продуктов обмена запускает активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs), что приводит к нарушению эндотелийзависимых реакций и нарушению функции структур нервных клеток, например аксоплазматического тока.

Причиной блокады обмена глюкозы является активизация специальных полимераз (PARP), возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК, одним из наиболее активных свободных радикалов – супероксидом. Именно оксидативный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне слабости собственной антиоксидантной системы (антиоксидантных ферментов), ответственен за развитие нарушений обмена глюкозы.

В определенной мере эту теорию подтверждают факты, полученные отечественными исследователями, установившими зависимость сроков развития ДПН у больных СД от полиморфизма определенных генов. На сегодняшний день не найдено закономерной связи сроков развития ДПН с полиморфизмом гена альдозоредуктазы – основного фермента, влияющего на активацию полиолового пути обмена глюкозы. Это подтверждает положение теории М. Браунли о том, что 15% глюкозы, которая может утилизироваться в цитоплазме клеток этим путем, не объясняет развитие ДПН. Вместе с тем найдена ассоциация сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что хорошо согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД.

Крайне важным является вопрос о возможности профилактики или

лечения ДПН путем нормализации углеводного обмена с помощью интенсивной терапии СД, достижения состояния, близкого к нормогликемии. Результаты многолетнего наблюдения за больными СД 1 (DCCT) и 2 типа (UKPDS), которым проводилась интенсивная инсулинотерапия, не показали возможности предотвращать развитие ДПН, а тем более приводить к ее регрессу. Здесь следует вспомнить о феномене «гипергликемической памяти», когда у подопытных собак в эксперименте сначала вызывали СД, а затем нормализовали углеводный обмен. Несмотря на ликвидацию СД, у экспериментальных животных все равно развивались поздние осложнения. Таким образом, только нормализации углеводного обмена явно недостаточно при ДПН, хотя достижение целевых уровней пре- и постпрандиальной гликемии приоритетно.

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость проведения патогенетической терапии ДПН наряду с нормализацией углеводного обмена. Существуют две стратегические возможности воздействия на метаболические нарушения при ДПН: уменьшение выраженности оксидативного стресса с помощью антиоксидантов и снижение концентрации промежуточных продуктов гексоаминового пути утилизации глюкозы через активацию фермента транскетолазы, которая направляет их в пентозно-эритрозный шунт. Активность фермента транскетолазы, который является конституциональным и у человека не имеет полиморфизма, зависит только от содержания в организме тиамин.

Антиоксидантные препараты снижают выраженность оксидативного стресса, уменьшая содержание свободных радикалов в плазме крови и цитоплазме клеток, улучшают реологические свойства крови и нормализуют эндотелийзависимые реакции сосудистой стенки. Основными антиоксидантными препаратами, используемыми для лечения ДПН в России, являются альфа-липоевая кислота (АЛК) и препараты из экстракта листьев гинкго билоба.

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота является мощным естественным жирорастворимым антиоксидантом. Ее способность выступать в качестве ловушки свободных радикалов многократно подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях. Согласно этим исследованиям введение АЛК приводит к улучшению эндоневрального кровотока, снижению содержания фактора агрегации тромбоцитов, увеличению содержания оксида азота и активации синтеза белков теплового шока, повышению синтеза фактора роста нервных клеток. АЛК улучшает как сосудистое обеспечение нервных волокон, так и их метаболизм.

Эффективность АЛК при ДПН была показана в целом ряде клинических исследований, проведенных в рамках доказательной медицины (табл.).

Наибольшее влияние на применение АЛК для лечения ДПН оказало исследование ALADIN, проведенное под руководством известного немецкого специалиста Дана Циглера. В нем впервые был убедительно показан дозозависимый эффект применения тиоктовой кислоты при ДПН. Стало ясно, что небольшие дозы АЛК, которые использовались в исследованиях ранее (от 50 до 300 мг), не способны уменьшить выраженность симптомов ДПН, следовательно, назначать дозу препарата менее 600 мг нецелесообразно. Другой важный факт заключался в том, что дозы 600 мг и 1200 мг препарата при внутривенном введении оказывают аналогичный

эффект. В связи с этим становится понятно, что не следует увеличивать дозу внутривенного введения АЛК сверх 600 мг [5].

Целым рядом особенностей отличалось исследование SYDNEY I, которое проводилось в России. В течение 15 дней наблюдение велось за 120 больными, 60 из которых получали 600 мг АЛК внутривенно и 60 – внутривенно раствор плацебо. В исследование включали больных с положительной нейропатической симптоматикой (боль, жжение, парестезии, онемение), с исходным уровнем 7,5 балла по шкале TSS (Total Symptom Score), тогда как в предыдущих исследованиях исходный уровень составлял 5,0 балла. В течение первой недели все пациенты получали плацебо, и больные, чье состояние по шкале TSS улучшалось, из исследования исключались, что позволило отсеять плацебо-responders. Лечение проводилось в условиях стационара, что обеспечивало постоянный контроль гликемии, соблюдение диеты, стандартные физические нагрузки и хороший контроль СД. В исследовании SYDNEY I было показано достоверное улучшение самочувствия больных ДПН (по шкале TSS) и уменьшение выраженности симптомов нейропатии на фоне инфузионной терапии АЛК.

Подводя итог этих исследований, можно отметить, что улучшение, которое наблюдалось у больных с ДПН при назначении АЛК, касалось положительной нейропатической симптоматики (ощущение боли, жжения, онемения и парестезий), отрицательной

Таблица. Рандомизированные двойные слепые плацебо контролируемые исследования альфа-липоевой кислоты

Исследование	Число больных	Метод введения и доза (мг)	Длительность	Результат	Безопасность
ALADIN	382	В/в 100/600/1200/плацебо	3 недели	TSS+, NDS+, HPAL+	Хорошая
ALADIN II	65	Таблетки, 600/1200/плацебо	2 года	ЭМГ+	Хорошая
ALADIN III	508	В/в 600, таблетки 1200/плацебо	3 недели в/в, 6 месяцев таблетки	TSS+, NPAL+, NIS, NIS _ц +	Хорошая
DEKAN	73	Таблетки 800/плацебо	4 месяца	HRV+, QT+	Хорошая
ORPIL	24	Таблетки 600/1200/1800/плацебо	3 недели	TSS+, NDS+, HPAL+	Хорошая
Sydney I	120	В/в 600	3 недели	TSS+, NIS _ц +	Хорошая
NATHAN II	241	В/в 600	3 недели	TSS+, NIS _ц +	Хорошая

Примечание. + – улучшение, TSS – общая шкала невропатических симптомов, NDS – шкала невропатических нарушений, HPAL – Гамбургская шкала боли, NIS – шкала неврологического дефицита, NIS_ц – шкала неврологического дефицита для ног, HRV – вариабельность сердечного ритма по R-R-интервалам, QT – вариабельность сердечного ритма по интервалу QT, ЭМГ – электромиография.

симптоматики (неврологический дефіцит – зниження чутливості всіх модальностей, рефлексів на ногах і сили м'язів ног) і даних електрофізіологічних досліджень (електроміографія, кількісне сенсорне і автономне тестування, варіабельність серцевого ритма).

Це висновок підтверджено при проведенні метааналіза чотирьох досліджень ефективності АЛК при ДПН, в яких тіоктова кислота вводилась внутрішньо капельно в дозі 600 мг в течение 3 тижнів (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I і NATHAN II), що дозволило порівняти групу з 716 хворих ДПН, отримавших АЛК, і групу з 542 хворих ДПН, отримавших плацебо. Зниження TSS більше ніж на 50% відмічено у 52,7% пацієнтів, отримавших АЛК, і у 36,7% – в групі плацебо ($p < 0,05$).

Після закінчення 3-тижневого курсу внутрішнього капельного введення АЛК в дозі 600 мг в течение першого місяця спостерігається подальше покращення стану за шкалою TSS, яке в подальшому зберігається в течение 6 місяців. АЛК може вводитись внутрішньо капельно в дозі 600 мг в течение 15 днів або призначатись в вигляді таблеток в дозі 600 мг щодня вранці до їди в течение 2 місяців.

В стосунку таблетованої форми препарату залишається достатньо багато неясностей. В дослідженні ORPIL оцінювали ефективність прийому таблеток АЛК в дозі 600, 1200 і 1800 мг порівняно з плацебо і вияснили, що у хворих ДПН, отримавших АЛК в дозі 1800 мг, в достовірно вищій ступені зменшались бали за шкалою TSS ($p < 0,05$). В дослідженні DEKAN в течение 4 місяців хворі з ДПН отримували таблетки АЛК в дозі 800 мг в день або плацебо [5]. Виявлено достовірне покращення в групі хворих ДПН, отримавших АЛК, варіабельності серцевого ритму порівняно з хворими, отримавшими плацебо ($p < 0,05$). Дослідження SYDNEY II, проведене російськими і ізраїльськими лікарями, також оцінювало ефективність прийому різних доз АЛК в таблетках (600, 1200 і 1800 мг) при ДПН. Показано, що оптимальною є доза в 600 мг, що суперечить даним дослідження ORPIL і вимагає подальших досліджень. Інтересно, що спроба використовувати таблетки АЛК в дозі 600 мг в течение 4 років для уповільнення прогресування ДПН, здійснена в дослідженні NATHAN I, успіхом не увінчалась.

Важним достоїнством АЛК є низька частота побічних ефектів. Так, во всіх контрольованих дослідженнях відмічалось, що частота небажаних ефектів в групах хворих, отримавших АЛК і плацебо, статистично не відзначалась.

Визначеними обмеженнями для внутрішнього введення АЛК є: вік хворих – не старше 75 років, виявлення свіжих геморагій на очному дні і наявність порушень серцевого ритму.

Лікам похилого і стареческого віку можна призначати препарати з екстракту листків гінкго білоба, що також покращує когнітивні функції. Важним достоїнством цих препаратів є практичне відсуття побічних ефектів, що дозволяє призначати їх пацієнтам будь-якого віку, страждаючим СД.

Ще однією можливістю впливати на патогенетичні механізми формування ДПН є вплив на активність фермента транскетозази. Діло в тому, що цей фермент здатний зменшувати патологічне накопичення проміжних продуктів метаболізму глюкози, викликаючих порушення мікроциркуляції, функціонального і структурного дефекта нервових волокон. Активність фермента прямо залежить від концентрації тiamіна. Потрібно відзначити, що вітаміни групи В в традиційно використовуються для лікування різних нейропатій. Це призначення базується на клінічних знаннях того, що нехватка вітамінів В₁ (тiamін), В₆ (піридоксин) і В₁₂ (кобаламін) призводить до розвитку периферических нейропатій. Відомо, що тiamін має суттєвий вплив на процеси регенерації пошкоджених нервових волокон, а також забезпечує енергією аксоплазматический транспорт. Піридоксин підтримує синтез транспортних білків в нервах, кобаламін впливає на мембранні ліпиди. Разом з тим при СД не було експериментально і в клінічних дослідженнях показано наявність дефіциту вітамінів групи В. Перше підтвердження ролі тiamіна в патогенезі ДПН було отримано тільки в 1996 р., коли вияснили його здатність інгібувати утворення AGEs у експериментальних тварин і людини. В 2001 р. підтверджено вплив тiamіна на утворення AGEs в периферических нервах у мишей з стрептозотининовим діабетом. В 2003 р. гіпотеза про вплив тiamіна на метаболіческі порушення, викликані гіперглікемією, підтвердилась в експериментальному дослідженні, показавшес здатність тiamіна активувати транскетозазу і запобігати судинному ураженню сітчатки при СД. В цьому дослідженні отримали декілька фактів, дуже важливі для розуміння механізмів, визначаючих ефективність лікування тiamіном пізніх ускладнень СД. В цій роботі не були отримані дані про те, що тiamін зменшує продукцію внутрішньоклітинного супероксиду або запобігає

блокаду утилізації глюкози. Таким чином, основний ефект тiamіна пов'язаний з активізацією транскетозази, а не з антиоксидантним дією. В дослідженні показано, що введення тiamіна збільшує при СД активність транскетозази в 2,5 рази. При цьому відбувається уповільнення основних метаболічесеских процесів, формуючих патологіческі зміни клітинних структур і судинної стінки. В настоящее время можна вважати доведеним вплив тiamіна на основні метаболіческі порушення, що призводять до розвитку пізніх ускладнень СД.

Водорозчинний тiamін (гідрохлорид, нітрат, дисульфід) використовується в вигляді внутрим'язових ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій, а жиророзчинний (бенфотіамін) – в вигляді таблеток. Внутрішнє введення тiamіна використовується для лікування алкогольних полінейропатій з доведеним зменшенням рівня тiamіна. У хворих СД цей метод введення препарату небажаний. Крім того, лікування ДПН має бути тривалим, що виключає можливість внутрішнього

введення тiamіна. В зв'язі з цим у хворих СД можна використовувати внутрим'язове введення тiamіна або пероральний прийом бенфотіаміна.

Одновременне використання для лікування ДПН антиоксидантів (альфа-ліпоєва кислота, препарати з екстракту листків гінкго білоба) і тiamіна представляється не тільки можливою, але і необхідною, так як вони діють на різні ланки патогенезу ДПН. К сожалению, досліджень в рамках доказательної медицини про переваги одночасного прийому антиоксидантів і тiamіна немає.

В висновок необхідно відзначити, що в настоящее время у лікарів-неврологів і ендокринологів, які займаються лікуванням діабетичесескої полінейропатії, є достатньо широкий спектр лікарських препаратів, діючих на різні ланки патогенезу ДПН і здатних покращити стан хворих з цією формою патології.

Список літератури знаходиться в редакції. Печатається в скороченні.

«Лікачий лікар», № 3, 2008.



ЛЕГКІСТЬ НІГ ТА БАРВИ ВІДЧУТТІВ!

еспа-ліпон

- Синдром діабетичесескої стопи
- Полінейропатії різного генезу

еспа-ліпон ін'єкц. 600
Для лікування полінейропатій різного генезу
Дієта речовина: альфа-ліпоєва кислота

еспа-ліпон 200
Зберігати в захищеному від світла місці при температурі до 25°C

БАЛЬЗАМЕД

- Профілактика та лікування трофічних уражень стоп при цукровому діабеті

Бальзам для щоденного догляду за сухою, сильно догляданою шкірою стопи

esparma www.esparma.com.ua

05.03.02.03/56009