

ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

О.О.Сергієнко, А.М.Урбаіович, Ю.Я.Кривко, Ю.О.Маркевич

Львівський державний медичний університет, 290010 Львів, Україна

В статті детально проаналізовані сучасні погляди на етіологію та патогенез діабетичної полінейропатії, розглянуто нові напрямки та підходи до її симптоматичного та патогенетичного лікування. Одне з чільних місць в патогенезі периферичної нейропатії надається вільнорадикальному стресу. Ми проаналізували ефективність α -ліпоевої кислоти (внутрішньовенні інфузії "Берлітіону" 300 мг двічі за добу) у хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет. Показано, що α -ліпоева кислота - високоефективний засіб у лікуванні діабетичної периферичної нейропатії, який проявляє виражений гіполіпідемічний ефект, має антиоксидантні та мембрано-стабілізуючі властивості, сприяє відновленню периферичної чутливості, зменшенню болю і парестезій, поліпшує загальний стан хворих.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична полінейропатія, α -ліпоева кислота, лікування, антиоксиданти, ліпідний обмін.

Діабетична нейропатія є досить частим ускладненням цукрового діабету, яке суттєво погіршує стан хворого та перебіг захворювання. Розрізняють фокальні або мультифокальні форми полінейропатії, а також симетричну нейропатію (класичну периферичну полінейропатію), яка майже завжди поєднується із автономною нейропатією. Найбільш типовим ураженням нервової системи при цукровому діабеті є периферична нейропатія, яка зустрічається у 60% хворих. Діабетична периферична нейропатія (ДПН) - це наявність симптомів та/або ознак дисфункції периферичних нервів при цукровому діабеті, якщо виключені всі інші можливі причини [1-3].

У патогенезі дистальної хронічної сенсорної/моторної діабетичної нейропатії значне місце відводиться ішемії. Зокрема, моделювання діабетичної нейропатії у щурів супроводжується зменшенням капілярного кровоплину і кисневого потенціалу в нервах. Це підтверджують результати досліджень, які показали, що в умовах гіпоксії у щурів розвиваються електрофізіологічні і морфологічні порушення, подібні змінам, які спостерігаються при моделюванні діабету [4-6]. У хворих на цукровий діабет виявлені органічні зміни капілярів периферичних нервів, причому ступінь ендоневральних порушень корелював із тяжкістю перебігу нейропатії. Дослідженнями *in vivo* встановлено зменшення кисневого потенціалу в нервовій тканині, наявність епіневральних порушень, включаючи розвиток артеріовенозного шунтування, та виявлено патологічні зміни в нервах при проведенні флуоресцентної ангіографії, що також свідчить про важливість порушень кровоплину в патогенезі діабетичної нейропатії. Наявність значних змін в мікроциркуляторному руслі периферичних нервів у хворих із діабетичною нейропатією також свідчить про значення судинного чинника в патогенезі дистальної симетричної нейропатії [7-10]. Результати цих досліджень стали основою для проведення експериментальних і клінічних досліджень, скерованих на вивчення можливості впливу низки фармакологічних агентів на нейроваскулярну функцію та посилення кровоплину в нервовій тканині.

На сьогодні накопичується все більше доказів на користь того, що вільнорадикальний стрес займає одне із провідних місць у патогенетичних механізмах розвитку діабетичної нейропатії. Зокрема, гіперглікемія сприяє порушенню метаболізму ω -6 жирних кислот, що супроводжується активізацією поліолового шляху обміну глюкози, її аутооксидацією, посиленням не ферментативного глікозилювання і, кінець кінцем, посиленням оксидативного стресу. Активізація оксидативного стресу, порушення метаболізму жирних кислот обумовлює збільшення продукції сидотсліну I, ангіотонзину II, пригнічення активності N_0 -синтетази, продукції простагландину I_2 і сприяє дисфункції ендотелію, що, в свою чергу, призводить до посилення вазоконстрикції та розвитку артеріо-венозного шунтування. Ці процеси посилюються також під впливом екзогенного інсуліну: Наступним етапом є зменшення кровоплину в капілярах і насичення ендоневральної тканини киснем, що спричиняє потовщення базальної мембрани. Це сприяє реперфузійній ішемії і, що найголовніше, дисфункції нервів із пригніченням проведення імпульсу по нервових волокнах та здатності до регенерації. Оксидативний стрес, реперфузійна ішемія та дисфункція нервів розглядаються як основні причини пошкодження структури і функції аксонів та клітин Шванна, розвитку автономної нейропатії [11, 12].

Одними із основних шляхів зниження розвитку діабетичних ускладнень, в тому числі нейропатії при інсулінозалежному (ІЗПД) та інсулінонезалежному цукровому діабеті (ІНЦД), є корекція специфічних метаболічних порушень - гіперглікемії, гіперінсулінемії (ендо-, екзогенної), інсулінової резистентності, які ведуть до порушень метаболізму міоїнозитулу, активізації сорбітолового шляху, посилення неферментативного глікозилювання білків, тканинної гіпоксії, гіперпродукції інсуліноподібних та інших

факторів росту на тлі порушень вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, гемодинамічних та інших властивостей крові [13]. З цією метою проводяться наступні лікувально-профілактичні заходи: оптимізація глікемічного контролю, патогенетичне лікування, симптоматичне лікування (зняття болю), немедикаментозне лікування.

Досягнення стану майже нормоглікемії визнається як первинна мета у попередженні діабетичної нейропатії. Однак у більшості хворих з наявністю функціональноорганічних стадій діабетичної периферичної нейропатії необхідно проводити фармакотерапію з метою зняття болю і, відповідно, підтримання якості життя. Використовують антисудомні препарати і такі, що блокують швидкі натрієві канали, капсаїцин, трициклічні антидепресанти, нестероїдні протизапальні засоби, нетрициклічні антидепресанти, селективні інгібітори повторного входження серотоніну [14,15]. Оскільки патогенетичні механізми діабетичної нейропатії остаточно не з'ясовані, більшість медикаментозних засобів скерована на зняття болю у хворих із клінічними формами діабетичної нейропатії (табл. 1).

Таблиця 1. Симптоматичне лікування діабетичної нейропатії (зняття болю)

Групи препаратів	Основні представники
Антисудомні препарати	Карбсмазепін
Препарати, які блокують швидкі натрієві канали	Мексителін
Капсаїцин	
Трициклічні антидепресанти	Амітриптилін
Нетрициклічні антидепресанти	Міансерин
Нестероїдні протизапальні засоби	Ацетилсаліцилова кислота
Селективні інгібітори повторного входження серотоніну	Пароксетин

Аналіз результатів подвійно-сліпого, пересічного дослідження показав, що карбамазепін є ефективним засобом у лікуванні нейропатичного болю при цукровому діабеті. Лікування карбамазепіном починається з відносно невеликих доз (100 мг двічі на добу) із поступовим збільшенням до середніх терапевтичних доз (400 мг - 1 г на добу). В той же час деякі автори, засвідчивши позитивний ефект препарату у зменшенні інтенсивності болю при діабетичній нейропатії, не виявили жодних змін у поліпшенні провідності імпульсу по нервових волокнах. Окрім того, при використанні антисудомних препаратів досить часто розвиваються побічні ефекти: сонливість, запаморочення, Ілунково-кишкові розлади, атаксія та ряд інших [16,17], що є причиною їх відміни. Необхідно зауважити, що використання анти судомних засобів у лікуванні нейропатичного болю при цукровому діабеті може розглядатись у випадках неефективності трициклічних антидепресантів, розвитку побічних ефектів, наявності застережень до їх використання. Як свідчать результати рандомізованого, подвійно-сліпого дослідження, внутрішньовенна ін фузія лідокаїну протягом 30-40 хв (5 мг/кг маси тіла) зменшувала інтенсивність нейропатичного болю при цукровому діабеті. Мексителін – близький структурний аналог лідокаїну і може використовуватись перорально. Призначення препарату у добовій дозі 10 мг/кг маси тіла супроводжується позитивною динамікою клінічних проявів діабетичної периферичної нейропатії. Однак, оскільки мова йде про антиаритмічні засоби, необхідно пам'ятати про можливість розвитку побічних ефектів, зокрема аритмій, запаморочення та інших, що значно звужує рекомендації до використання цих препаратів [15]. Капсаїцин - екстракт чілійського червоного перцю - проявляє знечулюючий ефект, ймовірно, шляхом стимуляції обміну больового нейротранемітера – субстанції Р із сенсорних нервових закінчень. В мультицентричному, подвійно-сліпому дослідженні встановлено, що місцева аплікація капсаїцину (0,075 %) виявилась ефективною у лікуванні нейропатичного болю. Однак необхідно зауважити, що аналогічний ефект виявлявся також і при використанні плацебо (позитивний ефект при використанні капсаїцину становив 69,5%, плацебо - 53,4 %). Призначення капсаїцину може супроводжуватись низкою побічних ефектів, зокрема відчуттям жару, розвитком еритеми, шкірних висипань, подразненням верхніх дихальних шляхів із появою кашлю, пчихання, розвитком дегенерації нервових волокон [18,35]. Трициклічні антидепресанти здатні зменшувати нейропатичний біль, ймовірно, завдяки центральному механізму їх дії. В подвійному, плацебо-контрольованому дослідженні показано, що трициклічні антидепресанти є досить ефективними у лікуванні хворих на цукровий діабет із наявністю вираженого нейропатичного болю. Аналіз результатів пересічного, подвійно-сліпого, плацебо-контрольованого дослідження іміпраміну виявив ефективність препарату у лікуванні нейропатичного болю, що, однак, не супроводжувалось змінами зі сторони нейрофізіологічних параметрів. Подібні результати отримано в іншому подвійно-сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні [20]. Іміпрамін виявився ефективним у 60 % обстежених пацієнтів, однак автори акцентують увагу, що 15 % хворих припинили вживання препарату внаслідок розвитку побічних ефектів. Початок дії іміпраміну спостерігається вже через одну добу, а максимальний терапевтичний ефект - при концентрації препарату в плазмі крові 400 - 500 мкмоль/л [19-21]. Аналіз результатів використання амітриптиліну для лікування нейропатичного болю у хворих на цукровий діабет дозволив зробити висновок, що ефективність анальгезії у зменшенні нейропатичного болю не залежить від функціонального стану центральної нервової системи [22].

Інші трициклічні антидепресанти, зокрема, дезипрамін, нортриптилін зменшують інтенсивність нейропатичного болю шляхом пригнічення перепоглинання норадреналіну. Проте необхідно зауважити, що ці препарати є менш ефективні, ніж Іміпрамін [15]. Цілком ймовірно, що зменшення інтенсивності нейропатичного болю у хворих на цукровий діабет при використанні трициклічних засобів не зумовлене їх антидепресивними властивостями. На підтвердження цього свідчать наступні положення: початок анальгезуючої дії трициклічних засобів спостерігається швидше, ніж їх антидепресивний ефект; ефективність цих препаратів не залежить від функціонального стану центральної нервової системи; ефективність лікування нейропатичного болю у хворих на цукровий діабет спостерігається при нижчих концентраціях препаратів в плазмі крові, ніж при лікуванні хворих із депресивними станами [19-21]. На жаль, трициклічні антидепресанти також мають побічні ефекти, які досить часто нівелюють позитивний результат від призначення цих препаратів і значно обмежують рекомендації до їх використання. Зокрема, це розвиток антихолінергічних ефектів (сухість у роті, затримка сечі, поступальна гіпотонія, особливо у хворих із автономною нейропатією; аритмії, імпотенція, зниження працездатності, сонливість). Міансерин, нетрициклічний антидепресант, виявився ефективним у лікуванні нейропатичного болю діабетичного генезу. Однак аналіз результатів подвійно сліпого, пересічного дослідження, з використанням в якості контролю плацебо та Іміпраміну, піддає сумніву ці дані [19, 23].

На підставі клінічних та експериментальних досліджень встановлено, що нестероїдні протизапальні препарати мають позитивний ефект у лікуванні невропатичного болю. Проте, як відомо, цим засобам притаманні деякі побічні і токсичні ефекти, особливо, стосовно травного тракту, функціонального стану печінки і нирок, що також значно обмежує їх використання у хворих на цукровий діабет. Крім цього, виражений нейропатичний біль, як правило, не знімається при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів, і в зв'язку з цим трициклічні антидепресанти залишаються, на сьогодні, препаратами вибору у лікуванні таких хворих [24,15].

Селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну, зокрема пароксетин, виявляють позитивний ефект у лікуванні нейропатичного болю діабетичного генезу і краще переносяться, ніж трициклічні антидепресанти, але менш ефективні, ніж іміпрамін [25]. Раніше проводились дослідження впливу на перебіг невропатичного болю клонідину, піридоксину, пентоксифіліну та інших засобів, щоправда їх ефективність виявилась незначною [15, 26].

Цілком закономірно, що у певної частини хворих із наявністю хронічного діабетичного нейропатичного болю традиційна фармакотерапія виявляється неефективною. В такій ситуації методами вибору часто стають різні види не медикаментозного лікування: електростимуляція спинного мозку і черезшкірна електростимуляція периферичних нервів. Імплантація електричного стимулятора в грудний/поперековий епідуральний простір хворим із нейропатичним болем діабетичного генезу супроводжується значним зменшенням інтенсивності болю та поліпшенням толерантності до фізичних навантажень. Черезшкірна електрична стимуляція нервів рідко ефективна, оскільки діабетичний нейропатичний біль, як правило, симетричний і є результатом ураження декількох або багатьох нервів. Таким чином, навряд чи стимуляція окремого нерва виявиться ефективною у знятті нейропатичного болю [15, 27].

Патогенетичне лікування сформувалось на підставі сьогоденних уявлень щодо механізмів розвитку діабетичної нейропатії і включає використання інгібіторів альдозоредуктази; замісну терапію міоїнозитолом; використання аміногуанідину; замісну терапію факторами росту; використання вазодиліаторів; призначення γ -лінолевої кислоти, ацетил-L-карнітину; використання антиоксидантів і, в першу чергу, α -ліпоєвої кислоти (табл. 2) [15, 28, 29].

Таблиця 2. Патогенетичне лікування діабетичної нейропатії

Патогенетичні ланцюги ДПН	Групи препаратів, представники
Активация поліолового шляху обміну глюкози, збільшення вмісту сорбітолу	Інгібітори альдозоредуктази (толрестат, сорбініл)
Зменшення вмісту міоїнозитулу	Замісна терапія міоїнозитолом
Посилення неферментативного глікозилювання протеїнів	Аміногуанідин
Порушення транспорту і вмісту факторів росту в нервах	Замісна терапія факторами росту
Пригнічення ендоневральної перфузії з розвитком гіпоксії	Вазодиліатори (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів II, антагоністи Ca^{2+} , норадренергічні антагоністи, аналоги простагландинів, деривати нікотинової кислоти, антагоністи ендотеліну I), α -лінолева кислота, ацетил-1-карнітин
Порушення метаболізму жирних кислот	α -лінолева кислота, ацетил-1-карнітин
Активізація вільнорадикального стресу	Антиоксиданти (α -ліпоєва кислота)

Дослідження ефективності інгібіторів альдозоредуктази (IAR) у лікуванні діабетичної нейропатії проводяться з 1982 р. Основні представники: поналрестат, толрестат, сорбініл, епарестат і золрестат. Проте, необхідно зауважити, що на сьогодні ні один з цих препаратів не запатентований у Великобританії і США. Результати експериментальних досліджень інгібіторів альдозоредуктази дозволили зробити багатообіцяючі висновки щодо можливості їх використання у лікуванні діабетичної нейропатії. Зокрема, встановлено, що IAR попереджують розвиток порушень метаболізму в нервовій тканині (збільшення вмісту сорбітолу, фруктози, зменшення концентрації міоїнозиту), а також порушень нервової провідності. Сорбініл запобігав зменшенню вмісту міоїнозиту, пригніченню нервової провідності, активності Na^+ , K^+ -АТРази, розвитку патоморфологічних змін в сонячному нерві при моделюванні стрептозотоцинового діабету. Моделювання діабету, поряд із зниженням швидкості проведення імпульсу по нервових волокнах, супроводжується феноменом посилення опірності нервової тканини до ішемії. Використання поналрестату сприяло посиленню резистентності до ішемії в сідничному нерві у щурів із стрептозотоцин-індукованим діабетом. Таким чином, IAR попереджують розвиток біохімічних і патоморфологічних змін в периферичних нервах при експериментальному цукровому діабеті, поліпшують швидкість нервової провідності [30, 31]. Сорбініл був першим препаратом із групи IAR, який пройшов багатопланові клінічні випробування. Призначення сорбінілу (250 мг щоденно, протягом 9 тижнів) хворим на цукровий діабет із асимптоматичною діабетичною нейропатією супроводжувалось поліпшенням показників провідності, яке зникало при відміні препарат}. Однак сорбініл виявився неефективним у хворих із клінічними стадіями діабетичної нейропатії, що, поряд із наявністю побічних ефектів, було причиною відмови від подальших клінічних досліджень препарату [32].

Призначення хворим на цукровий діабет спарестату (150 мг поденно, протягом 12 тиж) супроводжувалось зменшенням болю в нижніх кінцівках, поліпшенням швидкості проведення нервового імпульсу, вібраційної чутливості. На жаль, результати інших досліджень не виявили ефективності цього препарату у лікуванні діабетичної нейропатії [33, 34]. Проведено декілька контрольованих досліджень поналрестату на клінічний перебіг діабетичної нейропатії, але отримані результати не дали підстав рекомендувати використання цього інгібітора альдозоредуктази для лікування хворих із діабетичною нейропатією. Окрім того, поналрестат, на відміну від інших інгібіторів альдозоредуктази, не проникає в нервову тканину у концентрації, достатній для пригнічення активності альдозоредуктази [35]. На сьогодні лише толрестат і, частково, епарестат проходять клінічні дослідження в лікуванні діабетичної нейропатії. Зопалрестат і зенарестат - інгібітори альдозоредуктази нової генерації - виявили помітну ефективність в експериментальних дослідженнях, однак на сьогодні недостатньо інформації про їх ефект у хворих на цукровий діабет [36].

Встановлено, що аміногуанідин поліпшує швидкість нервової провідності, посилює кровоплин в нервовій тканині, пригнічує утворення кінцевих продуктів глікозилювання, затримує появу і розвиток альбумінурії при експериментальному діабеті [37]. Отримані результати є багатообіцяючими, але потребують проведення подальших клінічних, плацебоконтрольованих досліджень.

Протягом минулих десятиліть ефективність ряду судинорозширюючих засобів на швидкість нервового кровоплину і функціональний стан периферичної нервової системи досліджувалася переважно в експерименті. Експериментальні та поодинокі клінічні дослідження свідчать на користь ролі вазодилітаторів у поліпшенні швидкості нервового кровоплину, проте недостатньо інформації про вплив судинорозширюючих засобів на перебіг діабетичної нейропатії при проведенні клінічних, контрольованих, подвійно-сліпих досліджень [38, 39].

Цілком ймовірно, що при цукровому діабеті має місце блокування Д-6 денатурації лінолевої кислоти в дигомо-у-лінолсву, що є однією з причин посилення вазоконстрикції внаслідок збільшення синтезу тромбоксану A_1 пригнічення продукції простагландину I_2 . Мембрани нейронів, в значній мірі, вміщують фосфоліпіди, які багаті ненасиченими жирними кислотами, включаючи дигомо-у-лінолсву і арахідонову кислоти. Особливості жирнокислотного складу фосфоліпідів виявляють вплив на третинну і четвертинну структуру мембрани нерва, білкові структури, зокрема, рецептори, а також іонні канали, активність АТРази. Окрім того, зміни в жирнокислотному складі фосфоліпідів впливають на сигнальні системи, які регулюють нейронну функцію і кровоплин в нервах. Вазоактивні простаноїди, метаболіти арахідонової і дигомо-у-лінолевої кислоти, зокрема, простагландини та інші ейкозаноїди, необхідні для забезпечення фізіологічного перебігу процесів нервової провідності і кровоплину. Призначення турам із стрептозотоциновим діабетом у-лінолевої кислоти супроводжується нормалізацією процесів десатурації лінолевої кислоти з одночасним посиленням швидкості нервової провідності, а також швидкості капілярного кровогонну. Оскільки у-лінолсва кислота є попередником вазоактивних метаболітів, зокрема простагландину I_2 , цілком ймовірно, що встановлені зміни можуть бути опосередковані стимуляцією вазоактивних простаноїдів [11]. В результаті подвійно-сліпого, плацебо-контрольованого дослідження встановлено, що призначення хворим із діабетичною нейропатією у-лінолевої кислоти супроводжується позитивною динамікою клінічного перебігу захворювання, а також посиленням швидкості нервової провідності [11, 40].

Оскільки оксидативний стрес і порушення метаболізму w-б жирних кислот є одними із основних причин розвитку діабетичної нейропатії, відповідно корекція цих патогенетичних ланцюгів повинна займати

центральне місце у лікуванні та профілактиці діабетичної нейропатії. Оксидативний стрес посилюється при цукровому діабеті, що супроводжується активізацією вільнорадикального окислення, порушенням структурно-функціонального стану мікросудин і сприяє розвитку гіпоксії. Встановлено, що призначення фізіологічних антиоксидантів, включаючи α -ліпоєву кислоту - потужний ліпофільний зв'язувач вільних радикалів, призводило до попередження невроаскулярних порушень, пов'язаних з експериментальною діабетичною нейропатією, що забезпечує основу потенційного, патогенетичне обґрунтованого, застосування α -ліпоєвої кислоти в клініці [41, 42].

Лутатіон, як вільно-радикальний очищувач, сприяє частковому попередженню розвитку нейропатії при експериментальному діабеті. Призначення щурам із стрептозотоциновим діабетом пробуколу не лише попереджує розвиток порушень процесів нервової провідності, але і посилює швидкість капілярного кровоплину і кисневого потенціалу [11,43]. В результаті аналізу 3-тижневого мультицентричного, подвійно-сліпого, плацебо-контрольованого дослідження впливу внутрішньовенної інфузії 600 мг α -ліпоєвої кислоти у 260 хворих на ІНЦД із наявністю клінічних форм діабетичної нейропатії встановлено значне поліпшення загального стану хворих, біохімічних та нейрофізіологічних показників [44]. Таким чином, одним із потенційних механізмів дії антиоксидантів може бути попередження або корекція невроаскулярних дефектів.

Використовуючи метод тривалих навантажень, нами проведений аналіз ефективності препарату α -ліпоєвої кислоти "Берлітіону" (фірми "Berlin-Chemic", Німеччина) у 48 хворих на ІНЦД. Внутрішньовенні інфузії берлітіону (300 мг) проводили двічі на добу у 250 мл 0,9% ізотонічного розчину протягом 15 діб (включаючи вихідні дні). Берлітіон використовувався як мототерапія у комплексі з цукрознижуючими засобами.

У препаратах еритроцитарних мембран визначали активність ацетилхолін естерази (АХЕ), в еритроцитах - активність супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГПО), вмісту малонового діальдегіду (МДА), осмотичну лабільність червоних кров'яних тілець, показники еритрограм, вміст натрію і калію; в плазмі крові - концентрацію загального холестерину, (3-ліпопротеїнів ф-ЛП), триацилгліцеридів (ТГ), α -ліпопротеїнів (α -Л П). Агрегацію тромбоцитів визначали за допомогою афегометра НПФ "Биола" (Росія). Клінічні та лабораторні обстеження проводили до, під час та після проведеного курсу лікування. В результаті проведеного лікування встановлено, що у більшості пацієнтів спостерігалось зменшення і/або зникнення болю, парестезій, глибини і площі рани, частоти судом м'язів, поліпшення і/або відновлення тактильної, вібраційної і температурної чутливості. Аналіз динаміки неврологічних розладів і трофічних порушень на стопах виявив суттєве зменшення парестезій ($P<0,001$), болю ($P<0,001$), печії ($P<0,05$), слабості ($P<0,05$); суттєве поліпшення перебігу виразкового процесу, зокрема, значне зменшення глибини ($P<0,01$) і площі рани ($P<0,001$), більш швидке загоєння трофічних виразок,

За результатами біохімічних досліджень встановлено, що у хворих на цукровий діабет із ДПН спостерігається збільшення вмісту загального холестерину, ліпопротеїнів низької густини, триацилгліцеридів, пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту, збільшення вмісту МДА в еритроцитах, що призводить до посилення процесів перекисного окислення ліпідів і свідчить про активізацію оксидативного стресу. Час гемолізу еритроцитів, вміст їх високостійких форм і осмотична лабільність збільшуються, а вміст низькостійких форм червоних кров'яних тілець має тенденцію до зменшення. Спостерігається посилення активності АХЕ в мембранах еритроцитів, посилення першої фази агрегації тромбоцитів з одночасним пригніченням періоду інертності тромбоцитів (лаг-періоду) до індуктора (тромбіну). Це свідчить про зменшення стійкості та порушення стабільності ліпідного бішару, перебудову та посилення проникності мембран еритроцитів в умовах хронічної гіперглікемії. Під час та після проведеного курсу внутрішньовенної інфузії α -ліпоєвої кислоти спостерігається достовірне зменшення вмісту загального холестерину і, особливо, ТГ, (3-ліпопротеїнів, МДА, зростання активності СОД і каталази. Одночасно зменшуються показники агрегації тромбоцитів, активність ацетилхолінестерази в мембранах еритроцитів, спостерігається зменшення осмотичної лабільності еритроцитів. Для оцінки ефективності лікування ми використовували 5-ти бальну шкалу [44]. За оцінками пацієнтів, ефективність проведеного курсу лікування берлітіоном становила: дуже добра - 42%, добра - 53% і задовільна - 5%. Таким чином, проведені нами дослідження показали, що берлітіон (α -ліпоєва кислота) є високоефективним препаратом у лікуванні діабетичної периферичної полінейропатії, який зумовлює гіполіпідемічний ефект, має антиоксидантні і мембра-ностабілізуючі властивості. Призначення берлітіону сприяє відновленню больової, температурної, вібраційної і тактильної чутливості, зменшенню болю, парестезій, площі і глибини трофічних виразок; поліпшує загальний стан хворих. Берлітіон виявляє гіполіпідемічний ефект і зменшує показники перекисного окислення ліпідів. Одночасно спостерігається посилення активності супероксиддисмутази, зменшення кислотної стійкості і осмотичної лабільності еритроцитів; нормалізація активності ацетилхолінестерази в мембранах еритроцитів, що свідчить про посилення антиоксидантного захисту, стабілізацію ліпідного бішару мембран еритроцитів і нормалізацію їх проникності. Препарат сприяє збільшенню періоду інертності тромбоцитів і пригніченню першої фази їх агрегації, що свідчить про зменшення гіперактивного стану тромбоцитів.

Механізм дії α -ліпоєвої кислоти остаточно не з'ясований, проте необхідно розглянути принаймні дві гіпотези. По-перше, встановлено, що α -ліпоєва кислота спричиняє феномен дозозалежного розростання

відростків культивованих клітин нейробластоми. Зміни у плинності мембрани, що опосередковані через сульфгідрильні групи α -ліпоєвої кислоти, вважаються причиною цього ефекту. Це підтверджують наступні результати досліджень [44-47]: експериментальна нейропатія, індукована акриламідом, супроводжується значним пригніченням вищевказаного феномену розростання; становлення і прогресування експериментальної дистальної нейропатії, багато в чому, зумовлене зменшенням в аксонах вмісту речовин, що мають сульфгідрильні групи (зокрема глутатіону); α -ліпоєва кислота як *in vivo*, так і *in vitro* сприяє посиленню процесів спонтанного розростання і поліпшенню структурно-функціонального стану мембран нервових закінчень; призначення α -ліпоєвої кислоти стимулює регенерацію нервових закінчень при частковій денервації, а також при експериментальній нейропатії, індукованій гексакарбонем. Другим, і напевно, найбільш достовірним механізмом є здатність α -ліпоєвої кислоти діяти як радикальний зв'язувач ("очишувач"). На користь цього припущення свідчать наступні результати експериментальних та клінічних досліджень [48-51]: антиоксидантна (очисна, "зв'язуюча") активність у хворих на ІНЦД пригнічена; збільшення вмісту вільних радикалів з одночасним порушенням показників гемостазу, пов'язаних з ушкодженням ендотелія, спостерігається у хворих на ІНЦД із наявністю мікроальбумінурії;

- моделювання діабетичної нейропатії супроводжується аналогічними змінами в сідничному нерві;
- глутатіон, пробукол, α -токоферол і α -ліпоєва кислота запобігають пригніченню моторної і сенсорної нервової провідності, порушенню мікроциркуляції в нервовій тканині при експериментальній діабетичній нейропатії. Ліпофільні вільнорадикальні зв'язувачі ("очишувачі") такі як α -ліпоєва кислота або пробукол ефективніші, ніж гідрофільні, зокрема, глутатіон; α -ліпоєва кислота сприяє дозозалежній нормалізації швидкості проведення нервового імпульсу, кровоплину в капілярах нервової тканини, а також збільшенню вмісту глутатіону при експериментальній діабетичній нейропатії. Отримані результати свідчать про те, що одним із найбільш ймовірних механізмів поліпшення нейроваскулярних показників є посилення вільнорадикально-зв'язуючої активності. Одним із механізмів зменшення кровоплину в периферичних нервах є інгібуючий вплив супероксид-аніону на активність NO-синтетази, яка значно пригнічена в умовах хронічної гіперглікемії при експериментальному цукровому діабеті [44]. α -Ліпоєва кислота запобігає пригніченню активності NO-синтетази і, таким чином, сприяє зменшенню негативних наслідків оксидативного стресу. Підтвердження цієї гіпотези потребує проведення довготривалих досліджень з призначенням α -ліпоєвої кислоти з метою відповіді на запитання: чи спостережуване полегшення неврологічних симптомів, позитивна динаміка біохімічних параметрів супроводжується довготривалими змінами об'єктивних нейрофізіологічних параметрів.

• Література

1. Боднар П.М., Приступок О.М., Щербак О.В. та ін. Практична ендокринологія. К., 1995. 292с.
2. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии). М.: Медицина, 1981. 296 с.
3. Tattersal R.V. Pathophysiology and epidemiology of diabetes//AJ.M.Boulton (ed.). Diabetic neuropathy. 'Camforth, 1997, 1 - 20.
4. Tesfaye S., Malik R., Ward J.D. Vascular factors in diabetic neuropathy // Diabetologia. 1994,37, 847 -854.
5. TuckR.R., SchmelzerJ.D., Low PA Endoneural blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy// Brain. 1984,107,935 - 950.
6. Benstead TJ., Dyck P.J., Low P. Chronic hypoxia induced selective maldevelopment of peripheral myelin in rat//J. Neuropathol. Exp. Neural 1988,47, 599 - 608.
7. Malik RA., Tesfaye S., Thompson S.D. et al. Endoneurial localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy // Diabetologia. 1993,36,454 - 459
8. Malik RA., Tesfaye S., Thompson S.D. et al. Transperineurial capillary abnormalities in the sural nerve of patients with diabetic neuropathy// Microvasc. Res. 1994,48, 236 - 245.
9. Tesfaye S., Harris N., Jakubowski JJ. et al. Impaired blood flow and arterio-venous shunting in human diabetic neuropathy: a novel technique of nerve photography and fluorescein angiography// Diabetologia. 1993,36, 1266 - 1274.
10. Tesfaye S., Malik R., Harris N. et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis) // Diabetologia. 1996,39, 329 - 335.
11. Cameron N.E., Cotter M.A. The aetiopathogenesis of diabetic neuropathy: vascular theories // AJ.M.Boulton (ed.). Diabetic neuropathy. Carnforth, 1997,121 - 146.
12. Cotter M.A., Cameron N.E. The aetiopathogenesis of diabetic neuropathy: metabolic theories // Ibid., 97 - 120.
13. Єфімов А.С., Сергієнко О.О. Діабетичні макроангіопатії. К., 1994, 128 с.
14. Boulton AJ.M. Late sequelae of diabetic neuropathy // AJ.M.Boulton (ed.). Diabetic neuropathy. Camforth, 1997, 63-66.
15. Tesfaye S., Price D.E. Therapeutic approaches in diabetic neuropathy and neuropathic pain // Ibid., 159-182.
16. Rull J.A., Quibrera R., Gonzales-Millan H., Lozano Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegrenol) // Diabetologia. 1969,5, 215 - 218.
17. Chakrabarti A.K., Samantary S.K.. Diabetic peripheral neuropathy: nerve conduction studies before, during and after carbamazepine therapy // Aust. N. Z. J. 1976,6, 562-565.
18. Capsaicin Study Group. The effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy // Diab. Care. 1992,15, 159 - 165.
19. Young RJ., Clarke B.F. Pain relief in diabetic neuropathy: the effectiveness of imipramine and related drugs // Diab. Med. 1985,2, 363 - 366.
20. Kvinesdal B., Molin J., Froland A., Gram L.F. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy //JAMA. 1984,251, 1727-1730.
21. Sindrup S.H., Gram L.F., Skjold T. et al. Concentration-response relationship in imipramine treatment of diabetic neuropathy symptoms // Clin. Pharmacol. Ther. 1990,47, 509 - 515.

22. Max M.B., Culnanc M., Schafer S.C. et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood // *Neurology*. 1987,37, 598 - 596.
23. Sindrup S.H., Tuxen C., Gram L.F. et al. Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992,43, 251 - 255.
24. Brooks P.J., Francisco G.E. Drug therapy of diabetic neuropathy // *Pharmacology*. 1992. 9, 257 - 274.
25. Sindrup S.H., Grodum L., Gram L.F., Beck-Nielsen H. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms // *Thromb. Haemostasis*. 1991, 71, 408-414.
26. Cohen S.M., Mathews T. Pentoxifylline in the treatment of distal diabetic neuropathy // *Anaesthesiology*, 1991,42,741 -746.
27. Thorsteinsson G. Management of painful diabetic neuropathy // *JAMA*. 1977,238, 2697.
28. Cameron N.E., Cotter M.A., Horrobin D.H., Tritschler H.J. Effects of alpha-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids // *Diabetologia*. 1998, 41,390-399.
29. Horrobin D.F. Gamma-linoleic acid in the treatment of diabetic neuropathy // *AJ.M. Boulton (ed.). Diabetic neuropathy*. Carnforth, 1997, 183 - 196.
30. Greene D.A., Lattimer S.A. Action of sorbinil in diabetic peripheral nerve relationship of polyol (sorbitol) pathway inhibition to a myo-inositol-mediated defect in sodium-potassium ATPase activity // *Diabetes*. 1984,33,712-716.
31. Carrington A.L., Ettlinger C.B., Tomlinson D.R. Increased resistance to hypoxic conduction block in sciatic nerves of diabetic rats: effects of extracellular glucose concentrations and of aldose reductase inhibition // *J. Diab. Complicat.* 1994,7, 33 - 39.
32. Jennigs P.E., Nightingale S., Le Guen C. et al. Prolonged aldose reductase inhibition in chronic peripheral diabetic neuropathy: effects on microangiopathy // *Diab. Med.* 1990,7,63-68.
33. Goto Y, Hotta N., Shigeta Y. et al. Effects of an aldose reductase inhibitor, eparestat, on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double blind study // *Biomed. Pharmacother.* 1995,49, 269 - 277.
34. Steele J.W., Faulds E, Goa K.L. Eparestat. A review of its pharmacology and therapeutic potential in late-onset complications of diabetes mellitus // *Drugs Aging*. 1993,3, 532-555.
35. Krentz A.J., Honisberger L., Ellis S.H. et al. A 12 month randomized controlled study of the aldose reductase inhibitor ponalrestat in patients with chronic symptomatic diabetic neuropathy // *Diab. Med.* 1992,9,463-468.
36. Tanaka Y., Shimojyo H., Hata T. et al. Toxicokinetics of zenarestat, an aldose reductase inhibitor, in animals and man // *Xenobiotica*. 1994,24,461 - 471.
37. Edelstein D., Brownlee M. Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine // *Diabetes*. 1992,41, 26 - 29.
38. Maxfield E.K., Cameron N.E., Cotter M.A., Dines K.C. Angiotensin II receptor blockade improves nerve function, modulated nerve blood flow and stimulates endoneurial angiogenesis in streptozotocin-diabetic rats // *Diabetologia*. 1993,36, 1230 - 1236.
39. Roca A., Tcsfaye S., Harris N., Ward J.D. Improvement in nerve conduction and quantitative sensory tests after treatment with lisinopril // *Diabetic Med.* 1995,12, 307 - 309.
40. Horrobin D.F., Carmichael H.A. Essential fatty acids in relation to diabetes // D.F. Horrobin (ed.). *Treatment of diabetic neuropathy: a new approach*. Churchill Livingstone, 1992, 21-40.
41. Wbeff S.P. Diabetes mellitus and free radicals // *Br. Med. Bull.* 1993,49, 642 - 652.
42. Nagamatsu M., Niscander K.K. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. 1995, 18,1160-1167.
43. Bravenboer B., Kappelle A.C., Hamers F.P.T. et al. Potential use of glutathione for the prevention and treatment of diabetic neuropathy in the streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetologia*. 1992, 35,813-817.
44. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with anti-oxidant alpha-lipoic acid // *Diabetologia*. 1995,38, 1425-1433.
45. Altenkirch H., Stoltenburg-Didinger G., Wagner H.M. et al. Effects of lipoic acid in hexacarbon induced neuropathy // *Neurotoxicol. Teratol.* 1990,12, 619-622.
46. Dimpfel W., Spuger M., Pierau F-K. Thioctic acid induced dose-dependent sprouting of neurites in cultured rat neuroblastoma cells // *Dev. Pharmacol. Ther.* 1990,14, 193-199.
47. Kemplay S., Martin P., Wilson S. The effect of thioctic acid on motor nerve terminals in acrylamide-poisoned rats // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1988,14, 275-288.
48. Bravenboer B., Kappelle A.C., Hamers F.P.T. et al. Potential use of glutathione for the prevention and treatment of diabetic neuropathy in the streptozotocin-induced diabetic rat // *Diabetologia*. 1992, 35,813-817.
49. Collier A., Rumley A.N, Rumley A.G. et al. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria // *Diabetes*. 1992,41, 909-913.
50. Nickander K.K., Schmelzer J.D., Rohwer D.A., Low P.A. Effect of a -tocopherol deficiency on indexes of oxidative stress in normal and diabetic peripheral nerve // *J. Neurol. Sci.* 1994,126, 6"-14.
51. Yoshida K., Hirokawa J., Tagami S. et al. Weakened cellular scavenging activity against oxidative stress in diabetes mellitus: regulation of glutathione synthesis and efflux // *Diabetologia*. 1995,38, 201-210.

Лечение диабетической периферической полинейропатии (обзор литературы и собственные наблюдения)

А.А.Сергиенко, А.М.Урбанович, Ю.Я.Кривко, Ю.А.Маркевич

Львовский государственный медицинский университет, 290010 Львов, Украина

В представленной статье проанализированы современные данные об особенностях патогенеза диабетической полинейропатии, рассмотрены основные направления и подходы к ее патогенетическому и симптоматическому лечению. В настоящее время, свободнорадикальному стрессу отводится одна из главных ролей в патогенетических механизмах диабетической нейропатии. Используя метод длительных нагрузок, нами проведен анализ эффективности alpha-липоевой кислоты (внутривенные инфузии препарата "Берлитион" 300 мг дважды в день) у больных сахарным диабетом. Показано, что alpha-липоевая кислота является высокоэффективным средством в лечении диабетической периферической полинейропатии. Берлитион имеет выраженный гиполипидемический эффект, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства, уменьшает боль и парестезии, улучшает периферическую чувствительность и общее состояние больных.