

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

А. Байда, доктор медицинских наук,
О. Позднякова, кандидат медицинских наук,
К. Байда, кандидат медицинских наук,
Л. Перегудова
Ставропольский государственный медицинский университет
E-mail: baida_alex@front.ru

Сахарный диабет и диабетическая нейропатия – два патогенетически тесно связанных заболевания. При их лечении необходимо учитывать патогенез процессов, характерных для гипергликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, лечение, Тиогаμμα.

Для описания патологии нервной системы при сахарном диабете (СД) используют термин «диабетическая нейропатия» (ДН), если отсутствуют другие причины [1]. Данные электрофизиологических исследований позволили установить ДН почти у 90% больных СД, при этом у каждого 4-го из них ДН выявляется уже на момент установления диагноза СД типа 2.

Медицинское и социально-экономическое значение проблемы ДН чрезвычайно велико вследствие высокой распространенности СД [2, 3], снижения качества жизни (КЖ) и социальной активности этих больных, а также значительной частоты поражения у них нервной системы, что нередко ведет к инвалидизации [2]. Не следует забывать и о существенных материальных затратах на лечение и социальное обеспечение таких больных. Ранняя диагностика ДН и рациональная терапия способствуют снижению частоты осложнений у больных СД, улучшению их КЖ и увеличению ее продолжительности [4].

Степень поражения нервной системы при СД напрямую зависит от длительности заболевания, степени его тяжести и возраста больных. Риск развития ДН зависит от гипергликемии, длительности заболевания, возраста пациента.

Предложено много классификаций ДН. Для практических целей наиболее удобна классификация ДН, учитывающая вовлеченность в патологический процесс спинномозговых нервов (периферическая нейропатия) и (или) вегетативной нервной системы (автономная нейропатия – АН). Так как автономная нервная система (АНС) регулирует витальные функции, поддерживает гомеостаз, она во многом определяет течение и исход при СД. Клиническая картина АН зависит от преимущественного поражения того или иного отдела АНС, чем объясняется многочисленность симптомов АН [5].

В таблице представлены наиболее часто встречающиеся формы АН и их клинические проявления.

Из всех форм АН встречается наиболее часто (у 72–93% больных) и быстро формируется (в первые 3–5 лет) кардиоваскулярная [6]. Она не только снижает КЖ, является важным фактором риска развития поздних осложнений СД, приводит к ранней инвалидизации, но и повышает летальность, являясь непосредственной причиной летальных исходов [7].

Для формирования программы лечения АН необходимо понимать суть процессов, происходящих при СД, и их роль в развитии АН.

Патогенез ДН – многофакторный. При ней происходит мультифокальная дегенерация периферических нервов – как соматических, так и автономных. Повреждения наблюдаются в аксоне, миелиновой оболочке, окружающей соединительной ткани и эндоневральных капиллярах, вследствие чего нарушаются аксоплазматический транспорт, процессы деполаризации клеточных мембран и основные функции нервных волокон.

Имеется несколько теорий патогенеза ДН. В соответствии с метаболической теорией в основе поражения нервной системы при СД лежат нарушение углеводного обмена (активация гексозоаминового пути преобразования глюкозы), накопление в ткани продукта промежуточного обмена глюкозы – глюкозо-6-фосфата, избыток которого активирует киназы (в частности протенинкиназу С). В результате образуется большое количество труднорастворимых гликированных белков, что ведет к структурным и функциональным нарушениям. Данная теория получила подтверждение в исследованиях DCCT, UKPDS, Kumamoto.

Токсическое действие высоких концентраций глюкозы реализуется через образование высокотоксичных веществ: кетоальдегидов, свободнорадикальных форм кислорода, гидроксильных радикалов. Они могут изменять структуру белка с формированием перекрестных соединений между их молекулами и утратой их функции.

Основные направления лечения ДН, основанные на современных представлениях о механизмах поражения при нейральной системе, состоят в коррекции нарушений углеводного обмена, улучшении функционального состояния эндотелия, восстановлении микроциркуляции, стимуляции трофического обеспечения нейронов. Как показывает клинический опыт, эффективный контроль гликемии не всегда предотвращает развитие ДН, в связи с чем необходимы и другие терапевтические методы.

Поскольку важным механизмом формирования АН является активация свободнорадикального окисления, патогенетически обосновано назначение препаратов с антиоксидантными свойствами [8]. Именно они способны уменьшать

Основные формы АН и их клинические проявления

Форма АН	Клинические проявления
Кардиоваскулярная	Тахикардия, аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (псевдокоронарный подъем сегмента ST), дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть и др.
Гастроинтестинальная	Абдоминальный болевой синдром, атония желудка, пищевода, желчного пузыря, желчных путей со склонностью к холелитиазу, гипомоторика кишечника, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, реактивный панкреатит и др.
Урогенитальная	Атония мочевого пузыря и мочевого пузыря, склонность к развитию мочевой инфекции, эректильная дисфункция и др.
Нарушения системы дыхания	Гипервентиляционный синдром, нарушение контроля центральной нервной системы за дыханием, апноэ, снижение выработки сурфактанта и др.
Нарушения функции потовых желез	Гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи

продукцию свободных радикалов, ограничивая их повреждающее действие и предупреждая развитие каскада патологических реакций [9].

Один из наиболее мощных антиоксидантов — тиоктовая (α -липоевая) кислота. Она играет роль ловушки свободных радикалов, участвует в восстановлении важного естественного антиоксиданта — витамина Е, а также в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот (таких как коэнзим). Эффективность тиоктовой кислоты у больных ДН показана в рандомизированных клинических исследованиях — ALADIN и др. Снижение выраженности болевого синдрома вплоть до его купирования, регресс парестезий, восстановление сниженной чувствительности установлено более чем у 50% пациентов [10].

Основные механизмы действия α -липоевой кислоты при ДН связывают с:

- влиянием на энергетический метаболизм: обмен глюкозы и липидов; участие в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот (пирувата и α -кетоглутарата) с активацией цикла Кребса; усиление захвата и утилизации глюкозы клеткой, потребления кислорода; повышение основного обмена; нормализация глюконогенеза и кетогенеза; торможение образования холестерина;
- цитопротективным действием: повышение антиоксидантной активности (прямое и опосредованное через системы витаминов С, Е и глутатионовую кислоту); стабилизация митохондриальных мембран;
- влиянием на реактивность организма: стимуляция ретикулоэндотелиальной системы; иммуностропное действие (снижение уровня интерлейкина-1 — ИЛ-1 и фактора некроза опухоли- α); противовоспалительная и обезболивающая активность (связанная с антиоксидантным действием);
- нейротропными эффектами: стимуляция роста аксонов; положительное влияние на аксональный транспорт; уменьшение вредного влияния на нервные клетки свободных радикалов; нормализация аномального поступления глюкозы к нерву; предупреждение и уменьшение повреждения нервов (при экспериментальном диабете);
- гепатопротективным действием: накопление гликогена в печени; повышение активности ряда ферментов; оптимизация функции печени;
- дезинтоксикационным действием (фосфорорганические соединения, свинец, мышьяк, ртуть, сулема, цианиды, фенотиазиды и др.).

В аспекте проблемы АН из всех клинических эффектов α -липоевой (тиоктовой) кислоты наиболее важно ее влияние на функции системы антиоксидантной защиты. Прежде всего α -липоевая кислота способна инактивировать свободные радикалы, являясь для них своеобразной «ловушкой». Вместе с тем она повышает активность глутатионовой системы антирадикальной защиты, выступая как донор SH-групп, замещая восстановленный глутатион в реакциях, протекающих с участием глутатионпероксидазы. Снижая активность процессов свободнорадикального окисления, α -липоевая кислота предохраняет клеточные мембраны от перекисной дегградации (это относится прежде всего к полиненасыщенным жирным кислотам — арахидоновой, линоленовой, линолевой, которые являются структурными компонентами фосфолипидов клеточных мембран) и таким образом восстанавливает структуру нервного волокна. Благодаря стабилизации обмена полиеновых жирных кислот происходит нормализация обмена

вазоактивных простагландинов (в частности, простаглицлина), играющих ведущую роль в регуляции сосудистого тонуса и процессов агрегации форменных элементов крови. Восстановление эндоневрального кровотока и уровня глутатиона способствует улучшению деятельности системы антирадикальной защиты, что ведет к снижению подавляющего действия супероксид-аниона на активность оксида азота; синтез последнего увеличивается, снижается сосудистый тонус, происходит нормализация кровотока и уменьшение гипоксии нервной ткани [4, 6].

α -Липоевая кислота нормализует уровни глутатиона, а также ускоряет проведение импульса по нерву. Имеются данные и о том, что α -липоевая кислота ингибирует глюконогенез в печени, что позволяет у значительного числа больных снизить уровень дозы инсулина и (или) оральных гипогликемических препаратов [11].

На российском фармакологическом рынке представлено несколько препаратов тиоктовой кислоты. Один из них — Тиогама[®] производства немецкой фармацевтической компании Верваг Фарма; препарат обладает рядом преимуществ перед другими лекарствами, содержащими α -липоевую кислоту.

Тиогама, будучи препаратом европейского качества и соответствующая стандартам GMP, удобна в применении и для врача, и для пациента благодаря наличию 3 лекарственных форм:

- таблетки, покрытые оболочкой; 1 таблетка содержит 600 мг тиоктовой кислоты (доказанная эффективная суточная доза тиоктовой кислоты);
- раствор для инфузий; содержит 600 мг тиоктовой кислоты; в пачке — 1 или 10 флаконов темного цвета;
- концентрат для приготовления раствора для инфузий; содержит 600 мг тиоктовой кислоты.

Инфузионные лекарственные формы препарата Тиогама[®] (раствор для инфузий и концентрат для приготовления раствора для инфузий) заключены во флаконы и ампулы из светозащитного стекла, что предотвращает разрушение действующего вещества — тиоктовой кислоты — под воздействием солнечного света. Это технологическое решение позволяет обеспечить заявленную стабильность препарата Тиогама[®] на протяжении всего срока годности, равного 5 годам.

Наличие такой линейки лекарственных форм предоставляет врачу возможность выбрать для пациента удобный формат терапии, что положительно сказывается на переносимости лечения и приверженности пациентов терапии. Инфузионные формы препарата Тиогама[®] содержат меглюминовую соль тиокитовой кислоты, которая дает меньшее число побочных эффектов, чем другие соли тиоктовой кислоты.

Наличие формы во флаконах, что не требует разведения тиоктовой кислоты, позволяет рекомендовать препарат Тиогама[®] пациентам с сердечно-сосудистыми осложнениями и заболеваниями, при которых важен контроль гемодинамики и имеет значение объем вводимой жидкости.

Биодоступность Тиогаммы[®] при приеме внутрь — около 70%. Препарат Тиогама[®] выводится почками в виде основных метаболитов, для него характерна хорошая переносимость. Частота побочных эффектов сравнима с таковой на фоне плацебо; в редких случаях наблюдались аллергические реакции, зуд, диспепсия. Эти расстройства обычно выражены умеренно, и отмены препарата не требуется. Его можно назначать одновременно с другими лекарствами, убедительных данных о наличии негативных лекарственных взаимодействий нет. Хорошая переносимость Тиогаммы[®] — один из факторов, обеспечивающих высокую приверженность пациентов лечению.

Наличие как инфузионных, так и пероральных лекарственных форм для курсового лечения значительно упрощает применение Тиогаммы® в клинической практике. Опыт ее применения свидетельствует об улучшении показателей вариабельности сердечного ритма при кардиоваскулярной автономной нейропатии [10, 12].

Учитывая результаты многочисленных исследований, длительный опыт применения Тиогаммы® в клинической практике как в России, так и за рубежом, можно утверждать, что Тиогамма® является препаратом выбора, способным активно влиять на метаболические нарушения, составляющие основу патогенеза ДН. Уровень доказательства эффективности применения α-липоевой кислоты у таких пациентов соответствует степени А [13]. Широкий спектр действия препарата позволяет рекомендовать его для лечения неврологических осложнений, а также патологических состояний, в основе которых лежат мембранные повреждения, т.е. при всех хронических осложнениях СД.

Литература

1. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement) // *Diabetes*. – 1988; 37: 1000–4.
2. Торшхоева Х.М., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г., и др. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия // *Сахарный диабет*. – 2004; 1: 38–3.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. – 1998; 352: 837–2.
4. Балаболкин М.И. и др. Диабетическая нейропатия / М., 2003; с. 109–4.
5. Bansal V., Kalita J., Misra U. Diabetic neuropathy // *Postgrad. Med. J.* – 2006; 2: 95–6.
6. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г. и др. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболическая терапия // *Клин. фармакол. и тер.* – 2004; 4: 31–4.
7. Антонова К.В., Недосугова Л.В. Роль и место тиоктовой кислоты в комплексной терапии сахарного диабета // *Трудный пациент*. – 2008; 10: 17–6.
8. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Т.Е. и др. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс. Пособие для врачей / М.: Медицина, 2003; с. 65.
9. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients // *Diabetes Care*. – 1997; 20: 369–73.
10. Воробьева О.В. Полинейропатии. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полинейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями // *Consilium Medicum*. – 2006; 8: 2–3.
11. Какорин С.В., Аблина К.Н., Мкртумян А.М. Нейротропная терапия диабетической автономной кардионейропатии // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. – 2012; 3: 34–5.
12. Стручкова Ю.П., Починка И.Г., Морозова Е.П. Применение тиоктионовой кислоты при диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью // *Мед. альманах*. – 2011; 3 (16): 1–4.
13. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care*. – 2010; 33: 2285–9.

PATHOGENETIC TREATMENT FOR DIABETIC NEUROPATHY

A. Baida, MD; O. Pozdnyakova; K. Baida, Candidate of Medical Sciences; L. Peregodova
Stavropol State Medical University

Diabetes mellitus and diabetic neuropathy are two pathogenetically closely related processes. Their treatment requires that the general pathogenesis of the processes occurring in hyperglycemia should be borne in mind.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, treatment, Thiogamma.