



Болевые синдромы при сахарном диабете: диагностика и лечение

17-19 мая в г. Ужгороде Закарпатской области состоялась традиционная научно-практическая конференция «Карпатские чтения», в которой приняли участие неврологи, нейрохирурги, нейрореабилитологи и врачи других специальностей из разных регионов Украины. Программа конференции включала такие актуальные темы, как менеджмент острого периода мозгового инсульта, реабилитация пациентов, перенесших инсульт, диагностика и подходы к лечению нейропатических болевых синдромов. Специальный гость из России – старший научный сотрудник отдела неврологии и клинической нейрофизиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, кандидат медицинских наук Алексей Николаевич Баринов прочел содержательную лекцию по проблеме болевых синдромов у больных сахарным диабетом (СД).

— В современной медицине проблема боли является одной из наиболее актуальных, поскольку существует множество причин и видов боли, что требует различных подходов к диагностике и лечению. Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (1986) боль определяется как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Ноцицептивную называют боль, которая возникает вследствие адекватной физиологической реакции на болевые раздражители. Причиной нейропатической боли является прямое повреждение или дисфункция структур периферической или центральной нервной системы, которые участвуют в проведении и модулировании болевой чувствительности. Если боль возникает на фоне индивидуально значимого эмоционального воздействия, ее принято называть психогенной.

Российские исследователи (Яхно Н.Н. и соавт., 2008) провели опрос 33 664 неврологических больных с жалобами на боль, у 17,8% пациентов была установлена нейропатическая природа болевых ощущений. Наиболее частыми причинами нейропатической боли были диабетическая полиневропатия (ДПН), постгерпетическая невралгия, боль в нижней части спины, боль в шейном отделе позвоночника, комплексный регионарный болевой синдром, алкогольная полиневропатия, плексопатия, карпальный синдром.

При СД могут развиваться как генерализованные, так и фокальные и мультифокальные невропатии.

К генерализованным невропатиям (полиневропатии) при СД относятся:

- дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия;
- гипогликемическая невропатия (синдром Джордана);
- острая болевая невропатия (синдром Элленберга);

— хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия;

— полиневропатия при пограничной гипергликемии и нарушении толерантности к глюкозе.

Фокальные и мультифокальные невропатии у больных СД:

- краниальная невропатия (III, IV, VI, VII пары черепных нервов);
- тораколюмбальная невропатия;
- проксимальная диабетическая амиотрофия (синдром Брунса-Гарланда);
- тоннельные мононевропатии.

ДПН – это описательный диагноз, свидетельствующий о субклинической или клинической патологии периферических нервов у пациентов, страдающих СД, при исключении других причин полиневропатии. По данным D. Ziegler et al. (2008), полиневропатия наблюдается у 11,3% пациентов с пограничной гипергликемией, у 13% больных с нарушением толерантности к глюкозе и у каждого третьего пациента, страдающего СД.

Клиническое обследование пациентов с ДПН включает оценку двигательной (сухожильные рефлексы, мышечная сила, наличие мышечных атрофий) и чувствительной сферы (вибрационная, температурная, болевая, тактильная чувствительность и суставно-мышечное чувство), а также исследование вегетативных функций. При этом следует помнить, что **позитивные чувствительные симптомы при невропатиях (парестезии, жжение, стреляющие боли, аллодиния, гипералгезия, онемение) определяются всего лишь у 20% пациентов, тогда как негативные (гипалгезия, гипестезия, снижение температурной, вибрационной чувствительности, снижение сухожильных рефлексов) – у 80% больных.**

Повысить достоверность диагностики ДПН позволяют нейрофизиологические методы исследования, самым распространенным из которых является электронейромиография, а также вспомогательные методы, такие как биопсия кожи и конфокальная микроскопия роговицы.

Следует помнить о необходимости проведения клинических тестов для оценки сос-

тояния вегетативной нервной системы, поскольку наиболее частыми причинами смерти пациентов, страдающих СД, являются безболевой инфаркт миокарда (32-42%), кардиореспираторная остановка сердца, фатальные нарушения ритма сердца, острые нарушения мозгового кровообращения, а также травмы вследствие ортостатической гипотензии. Наиболее простыми и информативными являются проба Вальсальвы, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в положении лежа и стоя (соотношение 30/15), оценка изменения ЧСС при гипервентиляции.

Перед назначением лечения необходимо убедиться, что причиной развития полиневропатии у данного больного является именно СД. Кроме наличия подтвержденного диагноза СД и хронической гипергликемии, в пользу диабетической природы полиневропатии свидетельствует дистальное симметричное поражение сенсорных и моторных нервных волокон, а также приблизительно одинаковая выраженность ретино-, нефро- и полиневропатии при условии исключения других возможных причин сенсорной полиневропатии (Dyck P.B., Dyck P.J., 1999).

В лечении ДПН выделяют три основных направления: этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Этиотропное лечение ДПН предусматривает «мягкое» снижение уровня глюкозы в крови, поскольку назначение интенсивной сахароснижающей терапии часто приводит к развитию гипогликемической невропатии (синдром Джордана). Также установлено, что при незначительных колебаниях уровня глюкозы крови в течение суток пациенты отмечают меньшую интенсивность болевого синдрома (Ouyibo et al.). По результатам исследования DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) не получено убедительных данных относительно влияния компенсации СД на развитие и течение ДПН при СД 2 типа (Duckworth W. et al., 2009). В ходе исследования ACCORD изучалась смертность в группах стандартного и интенсивного лечения СД, и было показа-



А.Н. Баринов

но достоверное повышение уровня смертности у пациентов, которые получали интенсивную сахароснижающую терапию. Из основного исследования ACCORD 2977 пациентов были включены в исследование ACCORD-MIND (Memory in Diabetes). Больным проводили динамическое исследование когнитивных функций по шкале DSST (Digit Symbol Substitution Test), а также MPT головного мозга с измерением плотности серого и белого вещества в динамике. Было показано прогрессирующее снижение когнитивных функций и снижение объема вещества мозга с незначительным повышением гиперинтенсивности сигнала от белого вещества в группе пациентов, которые получали интенсивную сахароснижающую терапию.

Симптоматическое лечение ДПН предусматривает купирование болевого синдрома и других клинических проявлений, которые снижают качество жизни больных. При вегетативно-трофических осложнениях ДПН для стимуляции регенерации тканей целесообразно включение в схему лечения препаратов с репаративными свойствами (Солкосерил). По показаниям назначаются антибиотики, сосудистая терапия.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению нейропатической боли (EFNS, 2010) средствами первой линии терапии болевой формы ДПН являются антидепрессанты (трициклические и препараты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина) и антиконвульсанты (габапентин, прегабалин). Вторая линия терапии представлена опиатными анальгетиками.

Следует помнить о том, что выраженность симптомов невропатии, в том числе

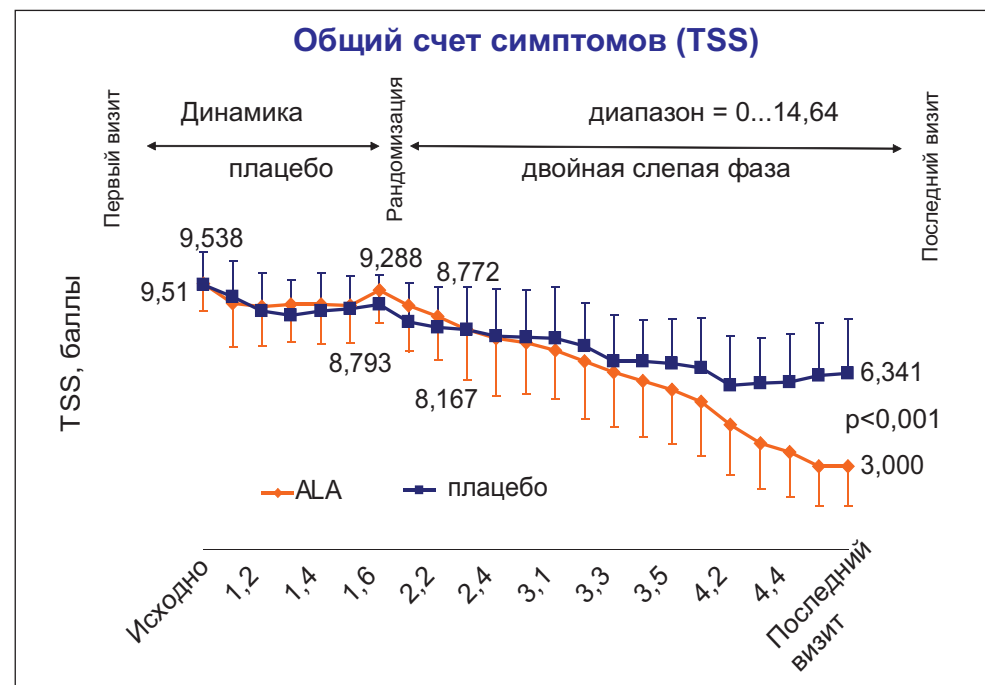


Рис. 1. Динамика оценок по шкале TSS под влиянием терапии Тиоктацидом и плацебо в исследовании SYDNEY

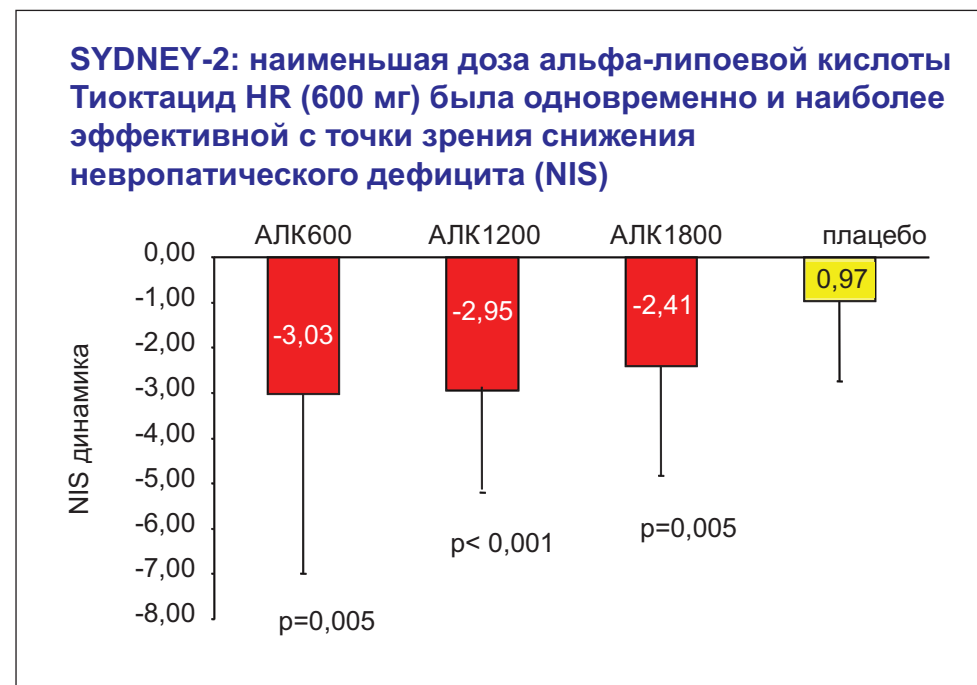


Рис. 2. Эффективность трех доз Тиоктацида 600 HR в исследовании SYDNEY 2

боли, может уменьшаться или увеличиваться в зависимости от времени, но функция нерва без патогенетического лечения неотвратимо угасает, поэтому помимо купирования боли все пациенты с ДПН нуждаются в патогенетической терапии. Кроме того, необходимо помнить, что типичные позитивные симптомы ДПН (в том числе болевые ощущения) наблюдаются только у 20% пациентов, а безболевые формы нейропатий являются наиболее опасными с точки зрения развития жизнеугрожающих осложнений и требуют активного выявления и патогенетического подхода к лечению.

В настоящее время единственным средством, для которого доказано влияние на патогенез нейропатии, является α -липоевая кислота.

В патогенезе периферических нейропатий α -липоевая кислота имеет следующие точки приложения:

- уменьшает выраженность окислительного стресса;
- улучшает эндоневральный кровоток;
- снижает активность NF- κ B;
- активирует синтез NO;
- улучшает утилизацию глюкозы нервной тканью;
- активирует синтез фактора роста нервов;
- активирует регенеративные процессы в периферических нервах;
- повышает скорость проведения импульса по нерву.

Первым лекарственным препаратом α -липоевой кислоты, который был выведен на рынок европейских стран, является Тиоктацид – оригинальная разработка компании Meda. В клинической практике α -липоевая кислота применяется в инъекционной форме для внутривенных инфузий и таблеток для перорального приема. Первое поколение таблетированной формы тиоктовой кислоты имеет свои недостатки. Недостатком таблеток первого поколения была вариабельность концентрации α -липоевой кислоты в плазме крови у разных пациентов и даже у одного и того же пациента. Эту проблему решает новая лекарственная форма – Тиоктацид 600 HR (таблетки с быстрым высвобождением действующего вещества). Пик концентрации α -липоевой кислоты в плазме крови после приема таблетки Тиоктацид 600 HR достигается через 20 мин, и по этому показателю таблетки не намного уступают парентеральному способу введения. У пациентов с нейропатией легкой и средней тяжести таблетки Тиоктацид 600 HR позволяют обойтись без курса внутривенных инфузий, с которых обычно начинается ступенчатая терапия. Кроме того, технология HR позволяет снизить коэффициент вариабельности уровня тиоктовой кислоты в плазме крови с 59 до 22%.

Тиоктацид изучался в 9 международных клинических исследованиях высокого методологического качества (рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые), которые были специально спланированы для оценки эффективности и безопасности α -липоевой кислоты в лечении диабетической нейропатии. В этих исследованиях применялись внутривенная форма Тиоктацид 600 Т и таблетки с быстрым высвобождением Тиоктацид 600 HR (ALADIN, ALADIN 2, ALADIN 3, SYDNEY, SYDNEY 2, NATHAN 1, NATHAN 2, ORPIL, DEKAN).

Приведу ключевые результаты некоторых исследований. В исследовании SYDNEY больные СД 1 и 2 типов с симптомной диабетической полинейропатией (стадия N2 по Dyck P.J., 1999) получали 600 мг Тиоктацида внутривенно 5 дней в неделю в течение 3 нед. На 4-й неделе различия между группами достигли статистической достоверности в пользу терапии Тиоктацидом (рис. 1). После трехнедельного курса лечения оценки тяжести нейропатии по шкале TSS (Total Symptom Score) в группе Тиоктацида уменьшились в среднем на 5,72 балла по сравнению с 1,82 балла в группе плацебо ($p < 0,001$). Статистически

значимое улучшение после 3 недель терапии было обнаружено для каждого из четырех симптомов, которые оцениваются по шкале TSS – стреляющая боль, жжение, парестезии и онемение ($p < 0,001$) (рис. 2). Положительная динамика отмечена также и по шкале NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Low Limb – нейропатические симптомы в нижних конечностях): оценка уменьшилась в среднем на 2,70 балла в группе Тиоктацида и только на 1,20 балла в группе плацебо ($p < 0,05$). 80% пациентов и 66,7% врачей-неврологов оценили эффект лечения как хороший и очень хороший, в то время как в группе плацебо эти показатели составили всего 8,3 и 1,7% соответственно ($p < 0,001$).

В исследовании ALADIN 2 на фоне приема таблеток Тиоктацида HR в дозе 600 или 1200 мг/сут в течение двух лет отмечалось восстановление функции периферических нервов у пациентов с ДПН по результатам электромиографии.

Отдельно следует упомянуть результаты исследования DEKAN, в котором оценивался такой показатель, как вариабельность сердечного ритма до и после приема 800 мг Тиоктацида ежедневно в течение 4 мес у пациентов с автономной (вегетативной) формой диабетической нейропатии. В этом исследовании впервые был зафиксирован эффект реиннервации сердца под влиянием терапии α -липоевой кислотой.

В исследовании SYDNEY 2, которое проводилось на базе трех клинических центров в России и двух в Израиле, ставилась цель установить оптимальную дозу α -липоевой кислоты для перорального приема (600, 1200 или 1800 мг/сут), которая бы обеспечивала максимальную редукцию симптомов ДПН при хорошей переносимости. Доза 600 мг/сут Тиоктацида HR при пероральном приеме обеспечивала такую же эффективность

лечения, как и более высокие дозы – 1200 и 1800 мг/сут (рис. 2). Единственным преимуществом высокой дозы оказалось более быстрое купирование нейропатических симптомов. Тиоктацид HR в дозе 1800 мг/сут продемонстрировал достоверный терапевтический эффект уже через неделю терапии. Дозы 600 и 1200 мг/сут обеспечили статистически достоверное улучшение по сравнению с плацебо, начиная со второй недели лечения. Таким образом, оптимальной суточной дозой α -липоевой кислоты для перорального приема является доза 600 мг.

На основании результатов клинических исследований сформулирован золотой стандарт назначения тиоктовой кислоты. Начинать терапию ДПН следует с внутривенного капельного введения α -липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут в 100-250 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 3 недель (препарат Тиоктацид 600Т). Далее можно переходить к пероральному приему: Тиоктацид 600 HR 1 таблетка (600 мг) утром натощак, запивая стаканом воды, за 30 мин до еды в течение 2-3 мес.

На VIII международном симпозиуме по диабетической нейропатии (Торонто, Канада, 2009) был принят консенсус, согласно которому α -липоевая кислота признана единственным патогенетическим средством для лечения диабетической нейропатии.

Терапия Тиоктацидом уже с 3-й недели вызывает достоверное ослабление мучительных для пациентов нейропатических симптомов и редукцию объективной неврологической симптоматики, а при более длительном назначении восстанавливает функцию периферических нервов по данным электрофизиологических исследований.

В настоящее время ни один из препаратов не продемонстрировал сравнимой эффективности.

Подготовила Елена Украинец

Новости

Новое руководство AAN/ANA по профилактике эпизодической мигрени

Американская академия неврологии (AAN) совместно с Американским обществом головной боли (ANA) обновила руководство по профилактике эпизодической мигрени. Последний раз этот документ пересматривался в 2000 г.

На сегодня считается, что около 38% пациентов, страдающих мигренью, могут получать пользу от профилактики, однако последнюю используют только 3-13% этих пациентов. Настоящее руководство AAN/ANA предназначено только для пациентов с эпизодической мигренью, при которой частота приступов составляет <15 дней в месяц, и в нем не рассматриваются стратегии лечения приступов мигрени и профилактики хронической мигрени.

При составлении нового руководства были учтены результаты последних клинических исследований, позволившие повысить уровень доказательств для одних препаратов и понизить его для других.

В отношении имеющихся препаратов для профилактики мигрени руководство содержит следующие рекомендации.

К препаратам уровня А (доказанно эффективным) относятся антиконвульсанты дивальпроэкс натрия, вальпроат натрия и топират, β -блокаторы метопролол, пропранолол и тимолол, а также препарат группы триптанов фроватриптан (для краткосрочной профилактики менструальной мигрени).

Препараты уровня В (вероятно эффективные) включают антидепрессанты amitриптилин и венлафаксин, β -блокаторы атенолол и надолол, триптаны наратриптан и золмитриптан (для краткосрочной профилактики менструальной мигрени).

Препаратами уровня С (возможно эффективными) считаются ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл, блокатор рецепторов ангиотензина кандесартан, β -агонисты клонидин и гуанфацин, антиконвульсант карбамазепин и β -блокаторы небиволол и пиндолол.

Уровень D (достаточные доказательства, которые бы свидетельствовали об эффективности либо неэффективности терапии отсутствуют) указан для таких препаратов, как антиконвульсант габапентин, селективные ингибиторы обратного захвата серотинина флуоксетин и флувоксамин, трициклический антидепрессант протриптилин, антиромботические препараты аценокумарол, варфарин и пиконамид, β -блокатор бисопролол, блокаторы кальциевых каналов нифедипин, нифедипин, нимодипин и верапамил, диуретик ацетазоламид и вазодилатор цикланделат.

Доказанно неэффективным (уровень А) является ламотриджин, вероятно неэффективным (уровень В) – кломипрамин. К возможно неэффективным средствам (уровень С) относятся ацебутолол, клоназепам, набуметон, окскарбазепин и телмисартан. Эти препараты не рекомендуется использовать для профилактики эпизодической мигрени.

Отдельным документом к руководству AAN/ANA прилагаются рекомендации по применению нестероидных противовоспалительных препаратов и других вспомогательных средств.

Уровень А присвоен экстракту белокочанника (*Petasites hybridus*), который доказанно уменьшает частоту и тяжесть приступов мигрени.

Препаратами уровня В являются фенпрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, напроксен натрия, MIG-99 (Tapacetum parthenium, пиретрум девичий), магния сульфат, рибофлавин (витамин B₂) и гистамин для подкожного введения.

Средства уровня С включают ципрогептадин, коэнзим Q10, эстрогены, мефенамовую кислоту и флурбипрофен.

Препаратами уровня U считаются ацетилсалициловая кислота, индометацин, ω 3-жирные кислоты и гипербарический кислород.

Монтелукаст является вероятно неэффективным в профилактике мигрени (уровень В).

Silberstein S.D. et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. Neurology 2012; 78: 1337-1345.

Подготовил Алексей Терещенко



Тиоктацид®

Ощущение жизни

Оригинальный препарат альфа-липоевой кислоты для лечения диабетической нейропатии

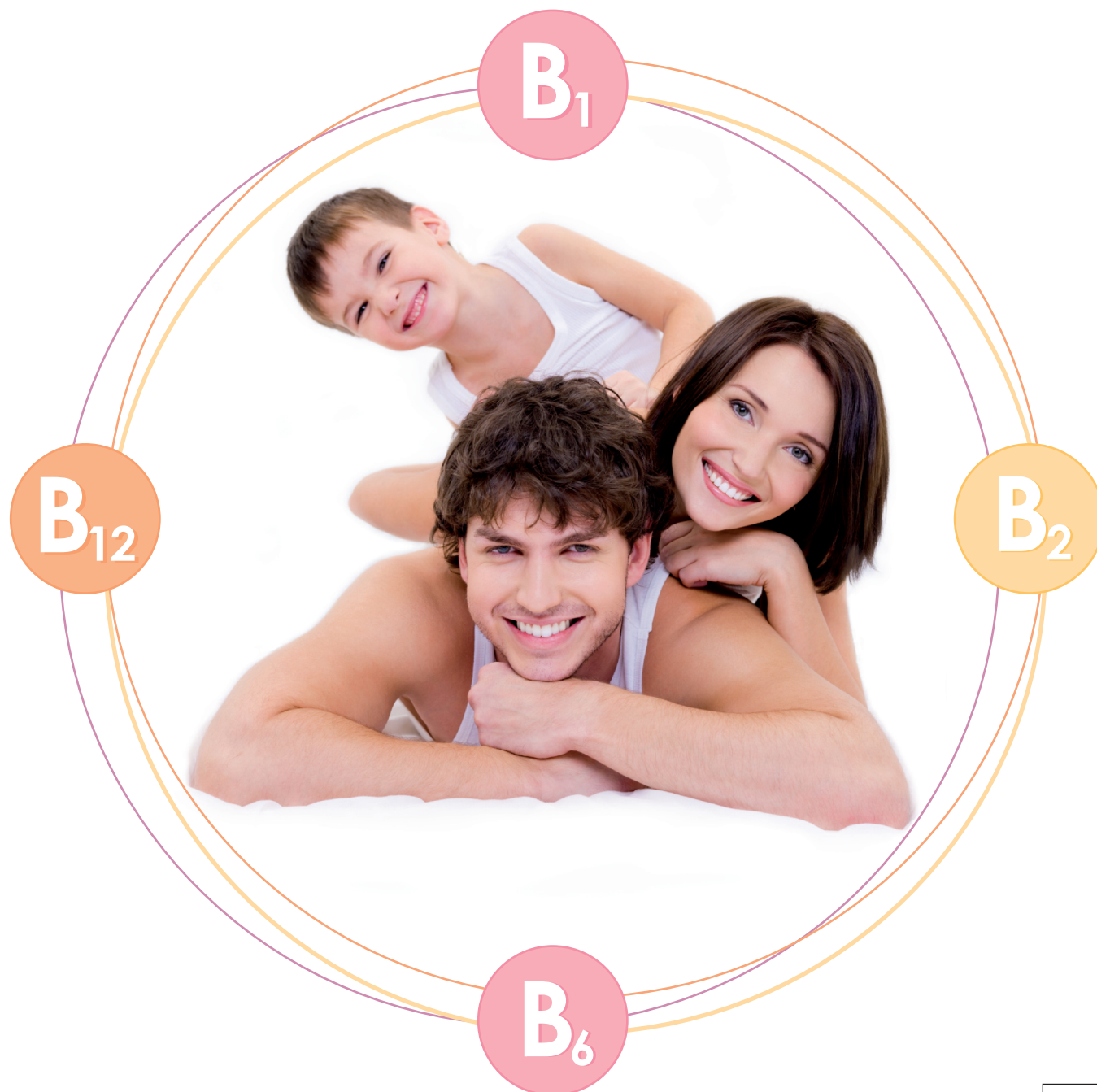
- Эффективность, доказанная исследованиями
- Лекарственные формы, обеспечивающие максимальную эффективность и безопасность

МЕДА Фармасьютикалз Свитселенд ГмбХ.
Представительство в Украине и странах СНГ
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57б, 6 этаж.
Тел.: (044) 482 15 51, факс: 482 15 99

Комплекс
вітамінів
групи В
№1
в Україні*

НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів



- ефективна терапія та профілактика уражень периферичної та центральної нервової системи^{1,3}
- дозволяє досягати вищого рівня тіаміну в тканинах, ніж застосування водорозчинної форми тіаміну²
- еволюційно обґрунтований шлях надходження вітамінів в організм пацієнта на відміну від ін'єкційного введення³

1 – Шевага, В. М. Вплив Нейровітану на рівень генетично обумовленої гіпергомоцистеїмії, ліпідів крові та ендогенної інтоксикації при ішемічному інсульті / *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2008 – №6(22) – с.28-33

2 – Abe T., Hoshina K. *Fundamental Experimental and Clinical Application of TATD*

3 – Вінчук С.М., Уніч П.П., Ілляш Т.І., Рогоза С.В. Вертеброгенні больові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В / *Новости медицини и фармации*. – 2008. – №16. – с. 18-20.

НЕЙРОВІТАН®

Збалансований комплекс
вітамінів групи В

30 таблеток,
вкритих оболонкою

МЕГАКОМ ХІКМА

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю