

Б.Н. Маньковский, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Лечение периферической диабетической полинейропатии

Сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную медицинскую и социальную проблему, что обусловлено возрастающим числом людей, страдающих этим заболеванием, и высоким риском развития хронических инвалидизирующих осложнений, прежде всего со стороны сосудистой и нервной систем.

По данным Международной федерации диабета, в настоящее время в мире насчитывается более 360 млн больных СД. Каждые семь секунд в мире диагностируется два новых случая СД, и в это же время один человек умирает от его осложнений. В Украине число официально зарегистрированных больных СД превышает 1 млн 200 тыс., но на основании данных эпидемиологических исследований можно обоснованно предполагать, что истинная распространенность заболевания в 2-2,5 раза выше.

Поражение нервной системы представляет собой одно из наиболее частых осложнений СД. 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. Наиболее часто встречается периферическая соматическая нейропатия, называемая еще диабетической полинейропатией (ДПН), поскольку в патологический процесс вовлекаются дистальные симметричные отделы периферической соматической нервной системы. По данным проведенных крупных клинико-эпидемиологических исследований, ДПН встречается примерно у каждого третьего больного с СД (Shaw, Zimmet, 1999; Boulton et al., 2004). При этом у 16-26% больных отмечается болевая форма нейропатии (Vinik et al., 2000). По всей видимости, этот показатель частоты встречаемости ДПН даже несколько занижен, принимая во внимание вариативность клинических проявлений полинейропатии, отсутствие единых общепринятых диагностических критериев, трудности постановки диагноза при отсутствии болевого синдрома.

ДПН представляет собой очень важный клинический феномен в силу следующих обстоятельств. Прежде всего, ДПН часто приводит к формированию стойкого болевого синдрома. При этом боли носят очень разнообразный характер — жгучие, колющие, режущие, стреляющие, чаще возникающие и усиливающиеся в состоянии покоя и в ночное время. Естественно, при наличии выраженного болевого синдрома значительно ухудшаются сон пациентов, общее настроение, может развиваться депрессия и в целом снижается такой интегральный показатель, как качество жизни. В то же время ДПН является важнейшим фактором, лежащим в основе развития третичных осложнений СД, таких как синдром диабетической стопы, сустав Шарко (диабетическая остеоартропатия), неустойчивость при ходьбе, атаксия, повышающих риск падения и переломов. Так, по данным президента Европейской ассоциации по изучению диабета, ведущего специалиста по проблеме диабетической стопы, профессора Эндрю Болтона (Великобритания), у более чем 60% больных с язвенно-некротическим поражением стоп имеется так называемая триада в виде нейропатии, деформации и травмы. Известно, что необходимость в проведении ампутации нижних конечностей является в очень многих случаях результатом прогрессирования синдрома диабетической стопы. СД был и остается ведущей причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей, и ДПН играет важнейшую роль в качестве предрасполагающего фактора. Кроме того, проспективными исследованиями было показано, что ДПН представляет собой фактор, который значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности (Vinik et al., 2000).

Таким образом, ДПН — это осложнение СД, которое не только резко ухудшает качество жизни пациентов, но и предрасполагает к формированию еще более тяжелых и опасных для жизни осложнений.

В настоящее время общепризнанно, что основной фактор, запускающий каскад патологических процессов, ведущих к развитию нейропатии у больных, — хроническая

гипергликемия, отмечающаяся при декомпенсированном СД. Вместе с тем механизмы, опосредующие повреждающее влияние гипергликемии на ткань нервной системы, остаются не до конца исследованными. Так, в последние годы особое значение в формировании нейропатии придается таким биохимическим и патофизиологическим феноменам, как активация полиолового пути обмена глюкозы с накоплением в нервной ткани осмотически активного сорбитола, что приводит к отеку и набуханию нервных волокон; повышение содержания продуктов неэнзиматического гликозилирования белков; снижение содержания миоинозитола, таурина в нервной ткани; активация оксидативного стресса в результате аутоокисления глюкозы и накопления продуктов перекисного окисления, свободных радикалов; усиление активности протеинкиназы С; снижение активности Na/K-АТФ-азы; нарушение выработки нейрональных факторов роста. Патогенетическую роль играют также снижение кровотока в эпинеуральных сосудах, а также в ряде случаев ишемические повреждения ядер нервов вследствие диабетических микро- и макроангиопатий (Shahner, Stevens, 2011).

Следует подчеркнуть, что у пациентов, страдающих ДПН, выделяют позитивные и негативные симптомы. К позитивным симптомам относятся боли, чувство жжения, парестезия, гиперестезия, аллодиния (при которой больные воспринимают обычное раздражение, например легкое прикосновение, в качестве выраженного болевого раздражителя). К негативным симптомам относят чувство онемения и снижение чувствительности (температурной, болевой, тактильной, вибрационной, проприоцептивной), а также выявляемое при неврологическом осмотре снижение рефлексов вплоть до их полного выпадения. Необходимо подчеркнуть, что перечисленные негативные симптомы являются также отражением неврологического дефицита. Очень важно отметить, что пациенты с позитивными симптомами гораздо чаще обращаются к врачу, и, соответственно, диагноз ДПН ставится у них раньше, чем у больных, у которых преобладают негативные симптомы, хотя именно снижение чувствительности предрасполагает к формированию синдрома диабетической стопы у таких пациентов. Поэтому активное выявление указанных негативных симптомов и раннее назначение патогенетической терапии таким больным в течение достаточно длительного периода является очень важным.

Диагностика ДПН осуществляется на основании характерных клинических проявлений этого осложнения заболевания, данных неврологического обследования больного, а также с помощью специальных тестов. Достаточно простой в осуществлении и высокоинформативный в плане диагностики полинейропатии метод — определение порога температурной, болевой, тактильной, вибрационной чувствительности. При этом у больных с полинейропатией обнаруживается резкое повышение порога чувствительности, что, в свою очередь, определяет высокую предрасположенность пациентов к различным микро- и макротравмам и к развитию у них характерных диабетических нейропатических язв стоп.

Особо следует отметить, что диагноз ДПН (равно как и других клинических

вариантов нейропатии у больных СД) — это диагноз исключения. То есть, при постановке диагноза следует исключить возможность развития нейропатии другой этиологии (инфекции; алкоголизм; гипотиреоз; почечная недостаточность; недостаточность витаминов, прежде всего фолиевой кислоты; интоксикация лекарственными препаратами, солями тяжелых металлов — свинцом, ртутью, мышьяком; генетические заболевания; поражения сосудов; злокачественные заболевания). К сожалению, в клинической практике часто отмечаются случаи, когда диагноз ДПН ставится только на основании признаков нейропатии и наличия СД без проведения необходимой дифференциальной диагностики. Естественно, не устранив при этом истинные причины поражения периферической нервной системы, оказать эффективную помощь больному невозможно.

У пациентов с установленным диагнозом ДПН лечение прежде всего должно быть направлено на достижение оптимального метаболического контроля СД, 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 ДПН. Поэтому акцент должен быть сделан на достижении и поддержании компенсации диабета с использованием всего арсенала сахароснижающих лекарственных средств.

Обучение пациента правилам ухода за ногами с целью предотвращения и раннего выявления диабетических язв стопы, предрасположенность к развитию которых значительно повышена у лиц с нейропатией, — неотъемлемый компонент лечения больных диабетом. В процессе обучения следует подчеркивать возможность появления у больного «незамеченных» травм, обусловленных сниженной чувствительностью. Поэтому больной должен избегать хождения босиком, длительного ношения новой обуви, вросших ногтей и т.д. Чрезвычайно важным является обучение пациента систематическому ежедневному осмотру ног — как подошвенной, так и тыльной поверхностей самостоятельно, с помощью зеркал или посторонней помощи. Установлено, что эффективное обучение больных СД позволяет предотвратить развитие язв стопы в более чем 50% случаев.

В лечении больных, страдающих ДПН, можно выделить два основных направления — борьбу с болевым синдромом (симптоматическая терапия, коррекция позитивных симптомов) и лечение ДПН как таковое (коррекция неврологического дефицита, устранение негативных симптомов, патогенетическая терапия). В идеале хотелось бы иметь в распоряжении препараты, которые полностью совмещали бы в себе как патогенетическое, так и симптоматическое действие, то есть устраняли симптомы полинейропатии и уменьшали неврологический дефицит. Однако имеющиеся в арсенале врачей препараты (за исключением препаратов альфа-липоевой кислоты) в основном оказывают либо симптоматическое, либо патогенетическое действие.

В качестве препаратов для симптоматического противоболевого лечения ДПН используются лекарственные средства центрального действия — трициклические



Б.Н. Маньковский

антидепрессанты (амитриптилин и другие препараты из этой группы), ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (дулоксетин), антиконвульсанты (габапентин, прегабалин и др.). Механизм действия этих препаратов заключается в уменьшении чувствительности нервных окончаний в периферических и центральных отделах нервной системы, уменьшении очагов эктопической активности и усилении ингибирующих влияний в центральной нервной системе. Следует отметить, что, несмотря на высокую эффективность этих препаратов, не у всех пациентов на фоне их применения достигается выраженное уменьшение болевого синдрома. Так, по данным многих исследований, купирование боли более чем на 50% достигается примерно у трети леченных больных.

В последние годы в клинической практике активно применяется препарат габапентин. В крупном исследовании назначение габапентина в дозах 900-3600 мг в день приводило к уменьшению выраженности болевого синдрома более чем на 50% у 59,7% пациентов (Baconja et al., 1998).

В настоящее время в клинической практике в качестве средств как симптоматической, так и патогенетической терапии ДПН активно применяются препараты альфа-липоевой кислоты. Механизм действия альфа-липоевой кислоты при СД заключается прежде всего в уменьшении оксидативного стресса. В крупном метаанализе ряда исследований по применению альфа-липоевой кислоты в лечении больных с ДПН, включившем 1258 пациентов, которым препарат назначался в дозе 600 мг в сутки в течение 3 нед, было показано, что на фоне приема препарата выраженность позитивных симптомов нейропатии (оцениваемая на основании расчета общей шкалы симптомов TSS) уменьшилась на 24,1% по сравнению с приемом плацебо, а показатель шкалы неврологического дефицита NIS-LL снизился на 16% (Ziegler et al., 2004).

Важно отметить, что в последние годы на основе данных крупных клинических исследований (прежде всего группы, возглавляемой профессором Дэном Зиглером, г. Дюссельдорф, Германия) несколько меняются акценты в назначении альфа-липоевой кислоты. Так, показано, что препарат может и в ряде случаев должен применяться в течение длительного периода — до 6 мес и даже более, поскольку при этом тормозится прогрессирование патологического процесса в периферических нервах. Это представляется особенно важным у больных, у которых преобладают описанные выше негативные симптомы ДПН. Вместе с тем именно такой группе пациентов особенно показано назначение препаратов альфа-липоевой кислоты в течение длительного периода с целью предупреждения прогрессирования процесса и уменьшения неврологического дефицита. Таким образом, по современным представлениям препараты альфа-липоевой кислоты (как патогенетические

препараты) должны применяться не только и не столько для купирования выраженных клинических проявлений ДПН, а с целью замедления прогрессирования патологического процесса. Имеются данные об эффективности применения альфа-липоевой кислоты также для лечения пациентов с кардиоваскулярной формой вегетативной ДПН.

К другим патогенетическим средствам лечения больных с ДПН относится также 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 активацию провоспалительного фактора NFκB (Hammes et al., 2003). Более того, бенфотиамин уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции, которой в настоящее время придается большое значение в качестве патогенетического фактора формирования ДПН (Stirban et al., 2006). В недавно опубликованном литературном обзоре было показано, что бенфотиамин оказывает выраженное противовоспалительное действие путем двойного регулирования активности циклооксигеназы и липоксигеназы в макрофагах, что может обуславливать терапевтическое действие препарата (Snoeb, Ramana, 2011). В опубликованном клиническом исследовании, включившем 165 пациентов, страдающих СД, осложненным дистальной симметричной нейропатией, отмечалось, что назначение бенфотиамин в дозе 600 мг в сутки приводило к статистически достоверному уменьшению выраженности клинических проявлений нейропатии (Stracke et al., 2008). (Все зарубежные исследования эффективности бенфотиамин проводились на субстанции производства «Верваг Фарма». В Украине бенфотиамин представлен в препаратах Мильгамма® таблетки и Бенфогамма® 300 – Прим.ред.)

Следует подчеркнуть, что во многих случаях при лечении пациентов, страдающих ДПН, следует прибегать к комбинированной терапии, включающей как препараты симптоматического и патогенетического воздействия, так и препараты, воздействующие на разные звенья патогенеза развития этого осложнения.

В клинической практике используется следующая схема лечения ДПН в зависимости от выраженности ее клинических проявлений.

- При ДПН легкой степени тяжести, которая характеризуется такими клиническими проявлениями, как жалобы на периодические боли в ночное время, чувство онемения, парестезии, некоторое снижение вибрационной, температурной, болевой, тактильной чувствительности, снижение рефлексов без нарушения сна, назначают альфа-липоевую кислоту внутрь по 600 мг 1 раз в сутки утром на протяжении 2 мес и препарат, содержащий жирорастворимый бенфотиамин, Мильгамма® (1 таблетка содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксина. – Прим. ред.) по 1 таблетке 1-3 раза в сутки в течение 1-2 мес.

- При более тяжелой форме ДПН у больных отмечаются жалобы на боли в ночное время, чувство онемения, парестезии, повторяющиеся ежедневно, выраженное снижение вибрационной, температурной, болевой, тактильной чувствительности, снижение или выпадение рефлексов, имеются указания на наличие нейропатической язвы в анамнезе. Таким пациентам требуется более активная терапия. В этом случае назначаются следующие препараты: альфа-липоевая кислота –

вначале парентерально 600 мг внутривенно капельно в течение 10-15 дней, затем – в таблетированной форме по 600 мг 1-2 раза в сутки на протяжении 2-4 мес, Мильгамма® (витамины В₁, В₆, В₁₂ и лидокаин. – Прим. ред.) – инъекционно по 2 мл внутримышечно 10 дней, затем препарат Бенфогамма® 300 (препарат, содержащий в 1 табл. 300 мг бенфотиамин. – Прим. ред.) по 1 табл. 1 раз в сутки в течение 2-4 мес, а также симптоматический препарат Габагамма® (габапентин 100 мг, 300 мг и 400 мг. – Прим. ред.) по 900-1200 мг в сутки в индивидуально подобранной дозировке, разделенной на три приема, с постепенным титрованием и достижением терапевтической дозы с мониторингом побочных эффектов.

- При тяжелой форме ДПН у больных отмечаются следующие клинические

проявления: выраженные жалобы на боли в ногах, чувство онемения, парестезии, нарушение сна в результате выраженного болевого синдрома, значительное снижение вибрационной, температурной, болевой, тактильной чувствительности, снижение рефлексов, вплоть до полного их выпадения (выраженный неврологический дефицит), язвенно-некротическое поражение стоп, сустав Шарко, неустойчивость при походке вследствие атаксии.

Естественно, при такой форме нейропатии требуется применение наиболее активной терапии, включающей препараты патогенетического и симптоматического воздействия в адекватных дозировках в течение достаточно длительного периода. Назначается альфа-липоевая кислота в дозе 600 мг внутривенно капельно в течение 15 дней, затем альфа-липоевая кислота

таблетированно внутрь по 600 мг 1-3 раза в сутки на протяжении 2-4 мес, Мильгамма® инъекционно по 2 мл внутримышечно 10-15 дней, затем – Бенфогамма® 300 по 1 табл. 1 раз в сутки в течение 2-4 мес и Габагамма® по 900-1800 мг (до 3600 мг) в сутки в индивидуально подобранной дозировке, разделенной на три приема, с постепенным достижением терапевтической дозы.

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

Список литературы находится в редакции. 3

МИЛЬГАМА®



БЕНФОГАМА® 300

(бенфотіамін 300 мг)

P.C. № UA/8049/02/01



РП № UA/11334/01/01



Усвідомлений вибір вітамінотерапії

Склад:

1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг; ціанкобаламіну 500 мкг;

Показання:

Неврологічні захворювання різного походження, неврити, невралгії, поліневропатії (діабетична, алкогольна), міалгії, корінцевий синдром, ретробульбарний неврит, оперізувальний лишай, параліч лицьового нерва, як зміцнювальний засіб.

Побічні ефекти:

В поодиноких випадках – пітливість, вугрові висипи, кропив'янка. Описані поодинокі випадки розвитку реакції підвищеної чутливості (шкірні висипи, порушення дихання, анафілактичний шок, набряк Квінке). Розвиток системних реакцій у вигляді запаморочення, нудоти, аритмії, брадикардії, судом можливий у разі дуже швидкого парентерального введення.

Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету

Склад:

1 таблетка містить бенфотіаміну 300 мг;

Показання:

- Лікування поліневропатії та кардіоваскулярних порушень (спричинені дефіцитом вітаміну В1);
- недостатнє або погане харчування (наприклад, бері-бері), парентеральне живлення у продовж тривалого періоду часу, «нульова» дієта, гемодіаліз, порушення всмоктування поживних речовин;
- недостатність вітаміну В1, яка не усувається шляхом зміни харчування;
- хронічний алкоголізм (алкогольна кардіоміопатія, енцефалопатія Верніке, синдром Корсакова);

Побічні ефекти:

Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), рідко (>1/10 000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), включаючи окремі повідомлення. З боку імунної системи: дуже рідко – алергічні реакції (кропив'янка, екзантема). З боку травного тракту: дуже рідко – нудота.



Інформація про лікарський засіб.
Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.
Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

Представництво компанії "Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ", Німеччина
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua