



О механизмах развития, основных методах диагностики и лечения ДПН участникам этой конференции напомнил член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.



— Одной из ключевых целей лечения ДПН является предупреждение развития его хронических осложнений, за счет чего достигается продление жизни больных и повышение ее качества. Наиболее

частым осложнением СД является диабетическая нейропатия — обусловленное диабетом поражение нервной системы. Распространенность нейропатии в популяции больных СД варьирует по разным данным от 20 до 60% и во многом зависит от применяемых методов диагностики: при применении современных инструментальных методов частота выявления этого диабетического осложнения значительно возрастает. В целом можно утверждать, что у каждого второго человека с СД имеется нейропатия, причем у половины из них — болевая форма.

Диабетическая нейропатия может поражать все отделы нервной системы (центральная, периферическая и вегетативная нейропатия). В свою очередь, диабетическая периферическая нейропатия может быть генерализованной симметричной, дистальной симметричной или фокальной/мультифокальной (асимметричная нейропатия нижних конечностей, мононейропатия туловища, мононейропатия конечностей и др.).

Наиболее распространенной формой ДПН является дистальная симметричная полинейропатия, на долю которой приходится более половины случаев поражения периферической нервной системы при СД. Клинически она проявляется типичным симптомокомплексом, включающим постепенно нарастающий болевой синдром, онемение, чувство жжения, парестезии, судороги нижних и реже верхних конечностей (преимущественно в дистальных отделах по типу «носков и перчаток»).

В развитии ДПН выделяют ряд стадий: отсутствие симптомов, клинически явная нейропатия (хроническая болевая, острая болевая, безболевая форма с полным/частичным снижением чувствительности), поздние осложнения. Наиболее тяжело пациентом переносится болевая форма нейропатии,

однако с точки зрения прогноза самой неблагоприятной считается безболевая форма с полным/частичным снижением чувствительности. В данном случае в связи с отсутствием жалоб со стороны пациента нейропатию длительное время не диагностируют, а утрата защитной функции боли приводит к частому травмированию кожи стоп, быстрому развитию синдрома диабетической стопы и в конечном итоге — к ампутации. Следует отметить, что именно ДПН является ключевой причиной развития синдрома диабетической стопы.

Основанием для установления диагноза ДПН является наличие субъективных симптомов поражения периферических нервов (боль, жжение, онемение, парестезии), неврологический дефицит (нарушения вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, рефлексов, мышечная слабость) и нарушение электрофизиологических параметров функции нерва (снижение скорости нервной проводимости). Но при этом важно понимать, то ДПН является диагнозом исключения. Наличие соответствующей клинической картины нейропатии у больного СД еще не дает права поставить диагноз ДПН, если не исключены другие причины поражения нервной системы (например, злоупотребление алкоголем).



Для выбора схемы лечения ДПН важно определить степень ее тяжести, что в рутинной клинической практике осуществляется на основании результатов опроса и осмотра пациента. Так, для ДПН легкой степени характерны жалобы на периодическую боль в ночное время, чувство онемения, парестезии; наблюдается некоторое снижение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, ослабление рефлексов; сон обычно не нарушен. При ДПН средней тяжести отмечаются жалобы на боль в ночное время, чувство

## Современные возможности терапии диабетической нейропатии

По итогам XIII Данилевских чтений

**Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) считается сегодня самым частым и в то же время одним из наиболее серьезных осложнений сахарного диабета (СД). Она может приводить к развитию синдрома диабетической стопы, являющегося в настоящее время основной причиной нетравматической ампутации нижних конечностей, а также существенно снижать качество жизни пациентов из-за болевого синдрома. Поэтому проблеме ДПН традиционно уделяют немало внимания на эндокринологических и междисциплинарных конференциях и конгрессах. Не стала исключением и научно-практическая конференция «XIII Данилевские чтения», которую проводил 13-14 марта ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины».**

онемения, парестезии, повторяющиеся ежедневно; наблюдается выраженное снижение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности или выпадение рефлексов; возможно указание на наличие нейропатической язвы в анамнезе. Тяжелая форма характеризуется жалобами на выраженную боль в ногах, чувство онемения, парестезии; имеет место нарушение сна в результате болевого синдрома; отмечается значительное снижение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, снижение рефлексов вплоть до их полного выпадения; могут иметь место язвенно-некротическое поражение стоп, синдром Шарко, неустойчивость при походке вследствие атаксии.

Алгоритм лечения ДПН должен включать следующие пункты:

- контроль уровня гликемии: диета, инсулинотерапия, пероральные сахароснижающие препараты;
- патогенетическое лечение: α-липоевая кислота, препараты тиаминна;
- симптоматическая терапия при наличии болевого синдрома: НПВП, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина,

многие факторы, однако ключевым считается длительная гипергликемия, которая как раз и запускает каскад патофизиологических биохимических реакций. Как известно, в норме метаболизм глюкозы в клетке осуществляется путем гликолиза через ряд промежуточных продуктов (глюкозо-6-фосфат, фруктозо-6-фосфат, глицеральдегид-3-фосфат). Катализаторами этих реакций служат соответствующие ферменты (альдолаза и глицеральдегидфосфатдегидрогеназа). В условиях гипергликемии вследствие оксидантного стресса и образования большого количества свободных радикалов происходит ингибирование ферментов гликолиза в митохондриях. В таком случае активируются альтернативные пути метаболизма глюкозы: полиоловый, гексозаминовый, протеинкиназы С и неферментных процессов гликозилирования, что приводит к увеличению количества таких веществ, как сорбитол, диацилглицерол и конечных продуктов гликозилирования, нарушающих проведение импульса по нервному волокну. Резервный пентозофосфатный путь утилизации глюкозы у больных СД малоэффективен из-за функциональной недостаточности фермента транскетоллазы, обусловленной прежде всего низким содержанием в цитозоле клетки его кофермента — тиаминна.

Восстановить активность транскетоллазы и повысить эффективность пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы позволяет назначение препаратов тиаминна. Еще одним путем повышения эффективности метаболизма глюкозы является уменьшение выраженности оксидантного стресса за счет приема препаратов с антиоксидантными свойствами (препараты α-липоевой кислоты).

Следует подчеркнуть, что назначение тиаминна необходимо не только лицам с ДПН, но и всем пациентам с диабетом, поскольку практически у каждого из них выявляют выраженный дефицит этого витамина. Основной причиной данного явления считают снижение реабсорбции тиаминна в почечных канальцах. Так, согласно данным P. Thornalley и соавт. (2007) у 76% больных СД наблюдаются исходно низкие уровни тиаминна в плазме и от 16 до 24 раз его более высокая почечная экскреция. Дефицит тиаминна негативно сказывается на функционировании нервной и сердечно-сосудистой системы, почек и других органов и может приводить к клинически значимым нарушениям.

блокаторы ионных каналов (антиконвульсанты), слабые опиаты, местная терапия (капсаицин); при выраженной болевой форме, резистентной к терапии — сильные опиаты;

— физиотерапия. Контроль гликемии играет большую роль в профилактике развития хронических осложнений диабета, включая ДПН, в то время как при лечении уже развившейся нейропатии на первый план выходит патогенетическая терапия.

Напомню, что в патогенезе диабетической нейропатии принимают участие



Нормализация уровня тиамин дает возможность не только предотвратить развитие диабетических осложнений, но и способствует их регрессу. Например, в исследовании N. Rabbani и соавт. (2008) было показано, что применение 300 мг тиамин в течение трех месяцев у пациентов с СД 2 типа снижает экскрецию альбумина с мочой на 41% от исходного, при этом 35% пациентов с микроальбуминурией даже вернулись к нормальным показателям. Таким образом, было показано, что терапия высокими дозами тиамин способствует регрессу диабетической нефропатии у больных СД 2 типа, то есть даже по одной этой причине назначение препаратов тиамин больным СД можно считать абсолютно оправданным.

Но поскольку тиамин является водорастворимым соединением, его всасывание в желудочно-кишечном тракте ограничивается возможностями активного транспорта. Установлено, что при пероральном приеме примерно 90% тиамин разрушаются под действием тиаминаз, а всасывается только 10% от принятой внутрь дозы. Поэтому из-за низкой биодоступности пероральное применение тиамин даже в больших дозах является недостаточно эффективным. Кроме того, водорастворимый тиамин плохо проникает через липофильную мембрану нейронов.

Перечисленных недостатков лишены жирорастворимые производные тиамин, к которым относится бенфотиамин. Среди имеющихся на сегодняшний

день производных тиамин только бенфотиамин имеет солидную доказательную базу эффективности, включающую результаты шести двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. В них было показано, что на фоне применения бенфотиамин в дозе 600 мг/сут отмечается положительная динамика симптомов, оцениваемых по шкале неврологической симптоматики, и непосредственное уменьшение выраженности боли.

Раньше бенфотиамин применялся в дозировке 100 мг в комбинации с другими витаминами группы В (препарат Мильгамма®), однако во многих клинических случаях эта доза является недостаточной. На сегодняшний день выпускают также препарат, содержащий 300 мг бенфотиамин, Бенфогамма®. Пациентам с ДПН в зависимости от тяжести процесса мы можем назначать Мильгамму либо Бенфогамму. Так, Мильгамма® показана при впервые выявленном СД с целью профилактики развития осложнений и при легкой степени ДПН (1-2 табл. в сутки). Бенфогамму назначают при средней и тяжелой степени ДПН, при наличии сопутствующих осложнений (синдром диабетической стопы, кардиоваскулярные осложнения) и сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

Мильгамма® и Бенфогамма® обеспечивают этиотропное и патогенетическое лечение ДПН, приводя к восстановлению функции периферических нервов, уменьшению вегетативных

и трофических расстройств, а также купированию болевого синдрома. Однако уменьшение боли вследствие патогенетической терапии ДПН – процесс не быстрый, поэтому многие пациенты с ДПН нуждаются в быстром купировании болевого синдрома.

На сегодняшний день основными препаратами, назначаемыми с этой целью, являются препараты центрального действия – трициклические антидепрессанты, противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин), ингибиторы обратного захвата серотонина.

Применение препарата габапентин (Габагамма®) позволяет быстро купировать болевой синдром у пациентов с ДПН, что препятствует формированию хронического болевого синдрома и улучшает качество жизни пациентов. Габапентин представляет собой жирорастворимую аминокислоту, сходную по своей структуре с одним из основных тормозных медиаторов ЦНС – гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК). Проникая через гематоэнцефалический барьер, габапентин способствует увеличению уровня ГАМК в нейронах ЦНС, блокируя проведение болевых импульсов на уровне спинного мозга. Взаимодействие габапентин с  $\alpha_2\delta_2$ -кальциевыми каналами приводит к снижению потенциала действия мембран нейронов и блокированию проведения болевых импульсов. Габапентин угнетает синтез глутамата, что снижает глутамат-индуцированную нейротоксичность и предотвращает гибель нейронов.

Однако в ряде случаев назначения любого из перечисленных выше препаратов в монотерапии оказывается недостаточно. Согласно данным контролируемых исследований, каждое из перечисленных лекарственных средств снижает выраженность боли приблизительно на 50% от исходного уровня у 30-40% больных. Таким образом, необходимо своевременно менять препараты при их недостаточной эффективности либо назначать их комбинации.

Также необходимо помнить о том, что нейропатическая боль развивается в результате поражения различных отделов нервной системы, в том числе спинного и головного мозга. Поэтому для эффективного купирования болевого синдрома параллельно с воздействием на патофизиологические механизмы развития боли (Габагамма®) обязательно следует проводить этиотропную/патогенетическую терапию ДПН (Мильгамма®, Бенфогамма®, Тиогамма®).

Конкретная схема лечения ДПН зависит от ее тяжести и наличия болевого синдрома (рис.).

Так, терапия легкой формы ДПН включает:

– альфа-липоевую кислоту (Тиогамма®) внутрь по 600 мг 1 раз в сутки натощак на протяжении 2 мес;

– Мильгамму по 1 табл. 1-3 раза в сутки в течение 4-8 нед.

При ДПН средней степени тяжести назначают:

– альфа-липоевую кислоту (Тиогамма®) по 600 мг/сут внутривенно капельно в течение 10-15 дней; затем переходят на прием таблетированной формы Тиогаммы по 600-1200 мг 1 раз в сутки натощак 2-4 мес;

– Мильгамму для инъекций по 2 мл внутримышечно 10 дней, затем Бенфогамму по 1 табл. 1 раз в сутки в течение 2-4 мес.

– Габагамму по 900-1200 мг/сут в индивидуально подобранной дозировке, разделенной на 3 приема с постепенным достижением терапевтической дозы.

При тяжелой форме ДПН используют:

– альфа-липоевую кислоту (Тиогамма®) парентерально по 600 мг/сут внутривенно капельно в течение 15 дней, затем пероральный прием препарата по 600-1800 мг 1 раз в сутки натощак 2-4 мес;

– Мильгамму для инъекций по 2 мл внутримышечно 10-15 дней, затем Бенфогамму по 1 табл. 1 раз в сутки в течение 2-4 мес.

– Габагамму по 900-1800 мг/сут в индивидуально подобранной дозировке, разделенной на 3 приема, с постепенным достижением терапевтической дозы.



Рис. Схема лечения ДПН (по проф. Б.Н. Маньковскому, 2013)

Подготовил Вячеслав Килимчук

