

Диабетическая нейропатия: на чем необходимо сосредоточить основные усилия?

Диабетическая нейропатия (ДН) является настоящим вызовом для клиницистов, поскольку встречается не менее чем у половины больных сахарным диабетом (СД), диагностируется поздно, трудно поддается лечению и чревата серьезными, даже жизнеугрожающими последствиями. Тем не менее определенные успехи в терапии этого диабетического осложнения были достигнуты, когда фокус внимания сместился с этиотропной и симптоматической терапии на патогенетическую. Именно своевременная и адекватная патогенетическая терапия сегодня во многом предопределяет прогноз ДН.

Контроль гликемии: скорее профилактика, чем лечение

Тот факт, что основной причиной развития диабетических осложнений, включая ДН, является хроническая гипергликемия, сегодня ни у кого не вызывает сомнений. Соответственно, ключевым способом предотвратить их развитие считается хороший контроль уровня гликемии у больных СД. И действительно, в целом ряде исследований было показано, что длительное течение СД и неудовлетворительный контроль гликемии повышают риск развития и тяжесть клинических проявлений ДН, и наоборот, интенсивное лечение СД снижает риск развития микрососудистых осложнений и ДН в частности (DCCT, UKPDS, ACCORD, EURODIAB и др.). Так, например, в исследовании DCCT интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД 1 типа обеспечивал снижение риска развития периферической ДН на 60% и диабетической кардиальной автономной нейропатии на 45%. При этом, как показала программа последующего наблюдения EDIC, защитный эффект в отношении ДН сохранялся еще в течение 13-14 лет после завершения исследования DCCT. Есть также некоторые данные в пользу того, что адекватный контроль гликемии способен замедлить дальнейшее прогрессирование ДН у пациентов, у которых это осложнение уже развилось.

Но, к сожалению, даже очень интенсивная сахароснижающая терапия, вплоть до достижения нормогликемии, не способна сама по себе ликвидировать клинические проявления ДН. Объясняется это тем, что гипергликемия выступает лишь пусковым фактором, запускающим мощный каскад разнообразных метаболических нарушений в нервных волокнах, который длительное время поддерживается даже после нормализации уровня глюкозы крови. Таким образом, пытаться вылечить ДН с помощью контроля гликемии – это почти то же самое, что пытаться остановить шлагбаумом поезд, несущийся на всех парах.

Важно также отметить, что достичь идеальных показателей компенсации СД очень сложно, а у многих пациентов так и не удается. Нельзя недооценивать и опасность слишком жесткого контроля СД, особенно в группах риска, поскольку это может повышать риск гипогликемии и даже смертность (исследование ACCORD).

Таким образом, хоть контроль гликемии и остается краеугольным камнем профилактики микрососудистых осложнений СД, для лечения ДН только сахароснижающей терапией явно недостаточно.

Почему нельзя ограничиться только симптоматическим лечением ДН?

Симптоматическая терапия, как и контроль гликемии, является важным компонентом схемы лечения ДН. Отказаться от нее во многих случаях невозможно, так как некоторые симптомы ДН, прежде всего боль, существенно нарушают качество жизни больных. Однако и ограничиться только купированием симптомов ДН нельзя по ряду причин.

Прежде всего, следует помнить, что ДН может поражать все отделы нервной системы – центральной, периферической, автономной. Эти формы ДН имеют совершенно разную клиническую картину и, соответственно, будут требовать назначения разных симптоматических средств. Так, признаками дистальной периферической ДН будут боль, онемение, парестезии в верхних и нижних конечностях, а центральной – психические нарушения и когнитивная дисфункция. Чрезвычайно разнообразна картина автономной ДН, которая может протекать в виде кардиоваскулярной, гастроинтестинальной, урогенитальной, судомоторной, респираторной и др. форм, характеризующихся нарушением функций отдельных органов или целых систем. Так, кардиоваскулярная форма проявляется тахикардией в покое и ортостатической гипотензией; гастроинтестинальная – дисфагией, изжогой, гастропарезом, болью в животе, диареей и запором; урогенитальная – задержкой мочеиспускания или недержанием мочи, эректильной дисфункцией у мужчин и аноргазмией у женщин и т.д.

Поэтому сложно даже представить, какое количество симптоматических средств понадобится назначить пациенту с длительным анамнезом СД и выраженным поражением нервной системы. А полипрагмазия, как известно, не только бьет по кошельку больного, но и существенно повышает риск нежелательных явлений. Поэтому если есть возможности сократить потребность в симптоматической терапии ДН, то их непременно следует использовать. И такую возможность предоставляет патогенетическая терапия.

Вторым и еще более важным аргументом против использования только симптоматических средств является прогрессирующий характер ДН. Так, на определенной стадии ее развития к функциональным нарушениям добавляются структурные изменения нервных волокон, а затем и гибель нервных клеток. С течением времени утрачивается все большее количество нормально функционирующих нейронов, и рано или поздно наступает точка невозврата, когда уже невозможно вернуть исходное состояние нервной системы. Симптоматическое лечение не оказывает никакого влияния на естественное течение нейропатии, в то время как патогенетическая терапия позволяет замедлить или остановить прогрессирование этого осложнения, а в некоторых случаях даже обеспечить регресс неврологической симптоматики. Таким образом, патогенетическое лечение ДН должно быть начато как можно раньше и как можно активнее – пока поражение нервной системы не приняло необратимый характер.

Понимание патогенеза ДН как ключ к решению проблемы

Как было отмечено выше, особое место в лечении ДН отводится патогенетической терапии, поэтому понимание механизмов развития этого осложнения лечащим врачом приобретает большое значение.

Напомним еще раз, что пусковым фактором поражения нервной системы при СД является хроническая гипергликемия, запускающая каскад патофизиологических биохимических реакций, которые в итоге приводят к повреждению нервных волокон. Так, в условиях гипергликемии развивается оксидантный стресс с образованием большого количества свободных радикалов, происходит ингибирование ферментов гликолиза в митохондриях, активируются альтернативные пути метаболизма глюкозы (полиоловый, тексозаминовый, протеинкиназы С и неферментных процессов гликозилирования).

Это приводит к увеличению концентрации в нервных клетках таких веществ, как сорбитол, диацилглицерол и конечных продуктов гликозилирования, нарушающих проведение импульса по нервному волокну. Кроме того, гипергликемия и дислипидемия, также характерная для СД, повреждают не только нервные клетки, но и эндотелий сосудов. Это приводит в том числе к развитию микроангиопатии vasa nervorum и нарушению эндоневрального кровотока, усиливающему повреждение нервных волокон.

На рисунке 1 представлены основные звенья патогенеза ДН и потенциально эффективные направления патогенетической терапии этого диабетического осложнения.

Альфа-липовая кислота – важнейший компонент патогенетической терапии ДН

Наибольшей доказательной базой среди средств патогенетической терапии ДН на сегодняшний день обладает альфа-липовая кислота (АЛК), которая оказывает влияние на различные звенья патогенеза ДН. Прежде всего, она представляет собой прямой мощный антиоксидант, который снижает выраженность окислительного стресса, индуцированного гипергликемией, а также способствует восстановлению других эндогенных антиоксидантов (глутатиона и убихинона). Кроме того, АЛК блокирует полиоловый путь метаболизма глюкозы, повышает уровень миоинозитола и креатинфосфата в нервных клетках, стимулирует синтез цАМФ, способствует усилению утилизации глюкозы тканями, нормализует содержание оксида азота, снижает уровень общего холестерина, увеличивает уровень антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности, подавляет активность цитотоксических клеток и ингибирует воспаление и др. В результате всех этих свойств АЛК защищает как нервные клетки, так и эндотелий сосудов, эффективно предупреждая прогрессирование ДН.

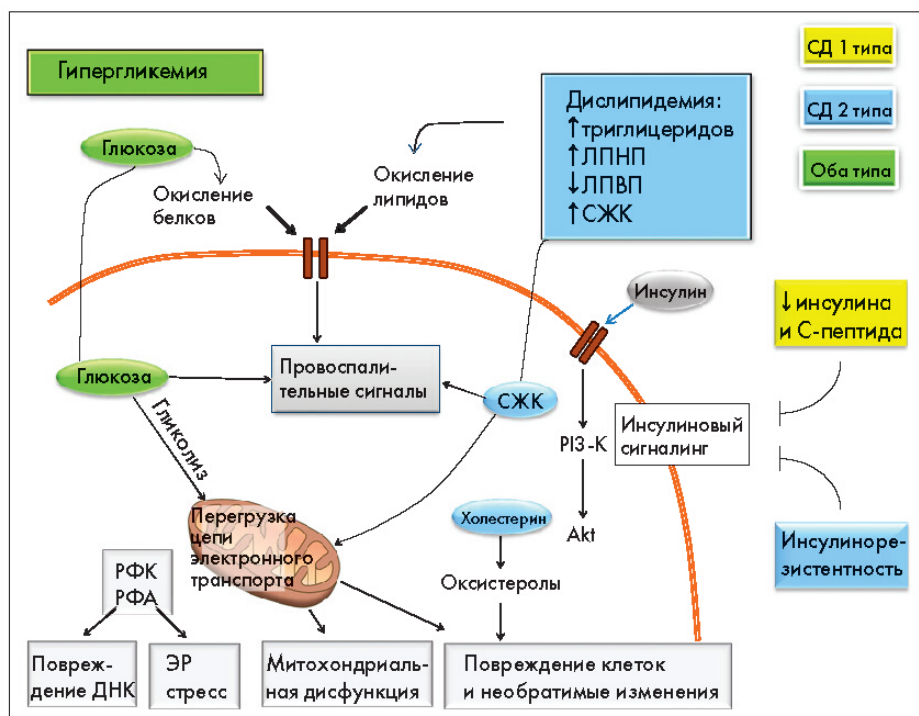


Рис. 1. Молекулярно-клеточные механизмы развития ДН в зависимости от типа СД
 ЭР – эндоплазматический ретикулум, СЖК – свободные жирные кислоты, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, PI3-K – фосфатидилинозитол-3-киназа, Akt – протеинкиназа B, РФК – реактивные формы кислорода, РФА – реактивные формы азота

Продолжение на стр. 8.

Диабетическая нейропатия: на чем необходимо сосредоточить основные усилия?

Продолжение. Начало на стр. 3.

Клиническая эффективность АЛК у пациентов с ДН была доказана в нескольких крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN I, II и III, SYDNEY, ORPIL и др.), где она показала способность уменьшать выраженность не только позитивной нейропатической симптоматики (боль, жжение, парестезии, онемение), но и неврологического дефицита. Эффективность АЛК при кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатии была доказана в исследовании DECAN. Позже эффективность АЛК в отношении уменьшения выраженности симптомов ДН была подтверждена и в ряде метаанализов (Ziegler et al., 2004; McIllduff et al., 2011; Han et al., 2012; Mijnhout et al., 2012; Griebeler et al., 2012; Snedecor et al., 2014).

Один из наиболее свежих систематических обзоров и метаанализов по вопросу лечения диабетической периферической нейропатии был проведен Sakici и соавт. в 2016 году и включил 27 исследований по различным методам терапии. Метаанализ 5 испытаний АЛК по сравнению с плацебо (рис. 2) показал уменьшение выраженности симптомов нейропатии в среднем на 2,45 балла по шкале TSS (Total Symptoms Score – Общая шкала неврологических симптомов) при применении 600 мг АЛК внутривенно (95% ДИ от -4,52 до -0,39) и на 1,95 балла при приеме 600 мг АЛК перорально (95% ДИ от -2,89 до -1,01). Также эффективное уменьшение симптомов показали опиапы, ботулинический токсин типа А, мексидол, рефлексотерапия и тайский массаж ног, в то время как доказательств эффективности микронутриентов, нейротрофического пептида ORG 2677 и фототерапии получено не было.

Первым и одним из наиболее широко используемых в Украине препаратов АЛК является Берлитион®, давно заслуживший популярность у врачей и пациентов. Эффективность и безопасность этого лекарственного средства была доказана в ряде исследований, в том числе в одном из наиболее масштабных отечественных диабетологических исследований START.

Целью эпидемиологического мультицентрового обсервационного проспективного нерандомизированного исследования START (Study of Tioctic Acid in Real clinical practice for Treatment of diabetic neuropathy) была оценка эффективности и безопасности препарата Берлитион® в лечении пациентов с ДН. В исследование были включены 1511 пациентов с СД и ДН, находившихся на лечении в 62 медицинских центрах Украины (72 исследователя). Большинство (72%) составляли больные СД 2 типа, 28% – СД 1 типа. Средняя продолжительность диабета у участников исследования START превысила 10 лет, длительность ДН составила 6,3 года.

Берлитион® в исследовании START назначали по традиционной схеме:

- 600 ЕД в 200 мл 0,9% NaCl в течение 30-45 мин внутривенно капельно (1 раз в сутки на курс 10-15 инфузий);
- далее по 600 мг/сут перорально не менее 2 месяцев.

Контрольный осмотр пациентов проводили до начала лечения, через 2-3 недели и через 2 месяца. Эффективность терапии оценивали по динамике показателей шкал TSS и NSS (Neurological Symptoms Score – Шкала неврологических симптомов), то есть по выраженности симптомов нейропатии. Также оценивали динамику уровня гликемии. Оценка безопасности лечения включала



Рис. 2. Патогенез ДН и потенциально эффективные направления патогенетической терапии (Javed et al., 2015)

регистрацию системных побочных эффектов и определение локальной переносимости.

Уже через 2-3 недели терапии были отмечены положительные результаты. Через 2 месяца выраженность симптомов нейропатии на фоне терапии препаратом Берлитион® уменьшилась более чем на 70-75%, при этом существенные изменения отмечены в отношении всех основных позитивных симптомов – боли, онемения, жжения, покалывания. Уровень гликемии натощак исходно составлял 9,5 ммоль/л, на 3-м визите (через 2 месяца терапии) – 7,5 ммоль/л (на 21% ниже). Авторы считают, что этот результат был связан как с более качественным гликемическим контролем в рамках исследования, так и с позитивным влиянием на утилизацию глюкозы Берлитиона®.

Что касается оценки безопасности, то не было зафиксировано ни одного случая тяжелых побочных эффектов, а несколько случаев болезненного введения были связаны с нарушением техники и скорости инфузии.

Результаты исследования START позволили сделать вывод, что Берлитион® является безопасным и эффективным патогенетическим средством лечения ДН, обеспечивающим существенное уменьшение выраженности симптомов нейропатии при курсе лечения не менее 2 месяцев.

Достаточно масштабное обсервационное проспективное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Берлитион® в лечении пациентов с СД 1 типа и ДН было проведено на базе клиники ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (Е.В. Большова и соавт.). В нем принимали участие 369 детей в возрасте от 10 до 17 лет, которые в дополнение к инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме получали Берлитион®. Через 3 месяца 72% больных отметили значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, ощущений онемения и жжения. Полное восстановление сухожильных рефлексов, болевой, тактильной, температурной и вибрационной чувствительности было зафиксировано у 42% пациентов.

Берлитион® показан больным СД 1 или 2 типа с ДН любой формы: сенсомоторной симметричной или фокальной, автономной нейропатией с поражением разных систем – кардиальной, гастроинтестинальной, урогенитальной и т.д. При этом распространенность процесса не играет существенной роли: АЛК необходимо назначать и при полинейропатии, и при очаговом поражении нервных волокон.

Также важно отметить, что лечение препаратом Берлитион® показано при всех стадиях ДН – доклинической, клинических проявлений, осложненной. Ясно, что начало применения АЛК на доклинической стадии является наиболее эффективным и может полностью предотвратить появление клинических проявлений ДН, однако даже при тяжелом течении ее применение дает заметный эффект.

Лечение препаратом Берлитион® хорошо сочетается с любыми современными сахароснижающими препаратами, так что не приходится изменять тактику лечения СД, а лишь корректировать дозы препаратов из-за свойства АЛК уменьшать гипергликемию за счет улучшения утилизации глюкозы.

Оптимальным считается назначение в начале лечения внутривенного капельного введения АЛК в течение 2-3 недель с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток или капсул еще на протяжении как минимум 1-2 месяцев. Препарат Берлитион® представлен как в парентеральной (ампулы 300 и 600 мг для приготовления раствора для инъекций), так и в пероральной форме (капсулы 300 и 600 мг, таблетки 300 и 600 мг), что позволяет проводить ступенчатую терапию и максимально индивидуализировать лечение. Курс лечения АЛК должен быть по возможности длительным (достигать 6 мес и более при выраженной ДН) и желательно повторяться через 3-6 месяцев, что обеспечивает наилучший клинический результат.

Подготовила Наталья Мищенко

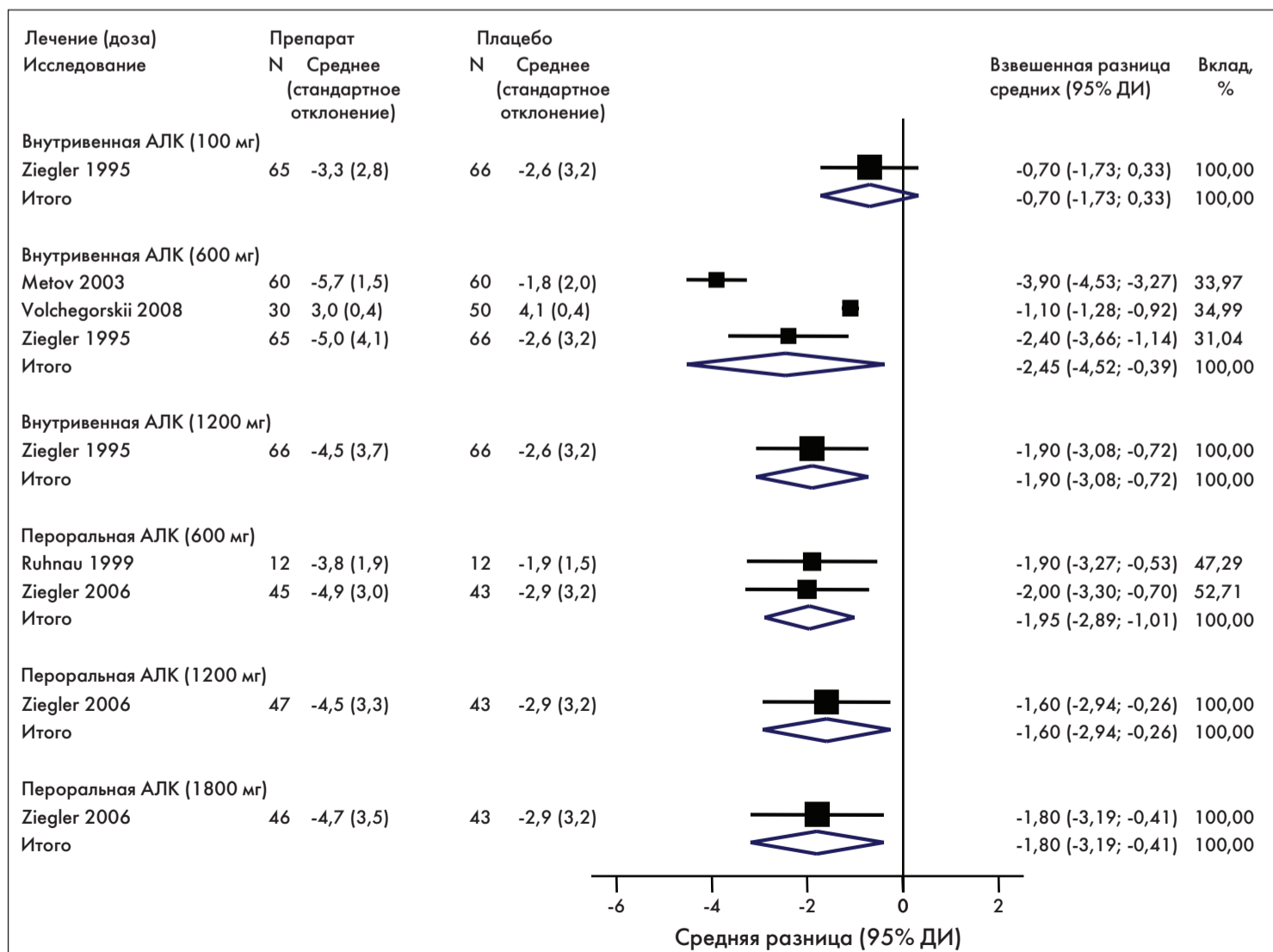


Рис. 3. Результаты метаанализа Sakici и соавт. (2016) по оценке эффективности АЛК по сравнению с плацебо в лечении ДН