

М.Б. Анциферов, д.м.н., профессор, А.К. Волковой, к.м.н., Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

Диагностика и лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом в амбулаторной практике

В настоящее время диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) определяется наличием симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов у больных сахарным диабетом (СД) после исключения других причин.

Для полноценной диагностики ДПН в кабинете врача необходимо наличие камертона, монофиламента, специальной иглы с притупленным концом, инструмента Pitherm и неврологического молотка. Полное определение чувствительности и рефлексов у больного СД занимает не более 5-8 мин и позволяет врачу-эндокринологу самостоятельно поставить диагноз ДПН и соответственно определить подходы к лечению.

Для более раннего выявления и углубленного исследования ДПН выполняется электромиография с определением скорости проведения импульса по нервному волокну. Биопсия нерва с последующим морфологическим исследованием является наиболее точным методом диагностики полинейропатии, однако в повседневной практике этот метод применяется нечасто. Для дифференциального диагноза ДПН и нарушения магистрального кровотока нижних конечностей проводится ультразвуковое дуплексное сканирование артерий голени и стоп.

Сегодня из всех видов патогенетической терапии ДПН, прошедших многоцентровые клинические испытания (ингибиторы альдозоредуктазы, γ -линолевая кислота, вазодилататоры (ингибиторы АПФ или аналоги простациклина), фактор роста нерва, аминоксидин, миоинозитол) в клинической практике применяются только препараты α -липовой кислоты. Серьезные побочные эффекты, а также недостаточная клиническая эффективность ограничили применение других (вышеуказанных) препаратов.

Учитывая ведущую роль окислительного стресса в развитии ДПН, назначение антиоксиданта — α -липовой кислоты — патогенетически оправдано. Основные механизмы патогенетического действия этого препарата включают: подавление образования свободных радикалов; улучшение энергетического метаболизма нейронов; восстановление окисленных антиоксидантных систем организма, в частности витамина Е; улучшение нарушенного эндоневрального кровотока и, как результат, увеличение проводимости по сенсорным и моторным нервным волокнам.

Эффективность применения α -липовой кислоты в качестве средства для лечения периферической полинейропатии подтверждено несколькими рандомизированными двойными слепыми плацебо контролируемые испытаниями, такими как ALADIN, DEKAN, ORPIL, SYDNEY.

Так, в исследовании ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) была подтверждена высокая клиническая безопасность этого препарата и определена его эффективная дозировка — 600 мг/сут. Было отмечено, что кратковременная (в течение 3 нед) в/в инфузионная терапия α -липовой кислотой в указанной дозе способствует клиническому регрессу основных проявлений ДПН. В исследовании ALADIN II (1999) продемонстрировано, что длительная пероральная терапия α -липовой кислотой статистически значимо улучшает нейрофизиологические показатели, повышая, в частности, скорость проведения по сенсорным и моторным нервным волокнам. По результатам исследования ALADIN III, длительный пероральный прием α -липовой кислоты в суточной дозе 1800 мг в течение 6 мес приводит к достоверному уменьшению объективных симптомов сенсомоторной полинейропатии у больных СД 2 типа. Эффективность α -липовой кислоты в качестве средства терапии и профилактики автономной кардиальной нейропатии была доказана в исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie).

Положительный терапевтический эффект перорального приема α -липовой кислоты (1800 мг/сут) на течение ДПН у больных СД отмечен в исследовании ORPIL. В исследовании SYDNEY (SYmptomatic Diabetic NeuropathY trial) было показано, что 3-недельный курс в/в введения α -липовой кислоты быстро уменьшает клинические проявления полинейропатии и улучшает электрофизиологические показатели проводимости нервов.

В исследовании, проведенном на базе отделения диабетической стопы Эндокринологического диспансера г. Москвы, продемонстрирована эффективность приема α -липовой кислоты как в высокой дозировке в течение короткого периода времени (1800 мг/сут в течение 4 нед), так и в невысокой дозировке в течение длительного времени (600 мг/сут в течение 3 мес) приема.

Таким образом, проведенные контролируемые исследования показали, что применение препаратов α -липовой кислоты позволяет уменьшить как субъективные, так и объективные проявления диабетической полинейропатии, уменьшает болевой синдром, улучшает чувствительность, что подтверждается данными электрофизиологических исследований. Также показана хорошая переносимость и безопасность α -липовой кислоты как при парентеральном введении, так и при приеме внутрь.

В настоящее время выпускается несколько препаратов, содержащих различные соли α -липовой кислоты (этилендиаминную, трометамоловую, меглюминовую). При введении меглюминовой соли α -липовой кислоты — препарат **Тиогама**[®] и **Тиогама Турбо** («Верваг Фарма», Германия) — частота побочных эффектов ниже, чем при инфузии других солей α -липовой кислоты (K. Lehman, 2000). Кроме того, из всех препаратов только **Тиогама**[®] выпускается во флаконах, защищенных от света. Каждый флакон **Тиогама Турбо** содержит 600 мг меглюминовой соли α -липовой кислоты в виде готового раствора, не требующего дополнительного разведения. Инфузии **Тиогама Турбо** проводятся непосредственно из флаконов, что существенно повышает безопасность проводимой терапии.

При выраженных симптомах полинейропатии препараты α -липовой кислоты первоначально назначают в/в в дозе 600 мг ежедневно в течение 2-3 нед. В наиболее тяжелых случаях внутривенные инфузии проводят более длительно — до 3-4 нед. Препарат вводят в/в капельно в течение 20-30 мин. Так как α -липовая кислота — фоточувствительное соединение, в процессе инфузии разведенный препарат должен быть защищен от света. После внутривенного введения больного переводят на пероральный прием препарата **Тиогама**[®] (в течение 2-3 мес) в суточной дозе 600 мг. Таблетки принимают за 30-40 мин до завтрака.

В амбулаторных условиях внутривенные инъекции α -липовой кислоты возможно делать в условиях дневного стационара на базе окружных эндокринологических или неврологических отделений, то есть без госпитализации в стационар. Врач должен помнить, что перед назначением в/в введения этого препарата необходима консультация окулиста, поскольку наличие свежих кровоизлияний на глазном дне у больного СД является противопоказанием для его парентерального введения.

Водорастворимые витамины группы В применяются при лечении ДПН в течение нескольких десятилетий. Механизм действия

тиамина при ДПН связан прежде всего со способностью препарата тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликозилирования, тем самым ослабляя токсический эффект хронической гипергликемии. Снижая гликирование белков, тиамин и его активный метаболит — тиаминпирофосфат — блокируют прогрессирование полинейропатии у больных СД.

Учитывая, что у больных ДПН отмечено снижение концентрации тиамин, восстановление его уровня должно привести к улучшению энергетического метаболизма нервной ткани. Однако терапевтическая эффективность водорастворимых тиаминов выражена слабо из-за крайне низкой биодоступности и плохой абсорбционной способности этих препаратов в желудочно-кишечном тракте. Открытие бенфотиамина стало началом новой эры в лечении диабетической невропатии: он в 10 раз лучше всасывается в ЖКТ и в значительных концентрациях обнаруживается в тканях. Применение бенфотиамина в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании привело к улучшению как показателей вибрационной чувствительности, так и скорости прохождения нервного импульса по малоберцовому нерву. В работе J. Schmidt (2002) выявлено, что прием бенфотиамина у 1154 больных с симптоматической полинейропатией привел к достоверному снижению клинической симптоматики в 2/3 случаев, при этом отмечалась явная зависимость от дозировки: прием бенфотиамина перорально 2 раза в день по 150 мг показал значительно лучшие результаты, чем прием по 150 мг/сут. Показано, что по сравнению с аминоксидином бенфотиамин в большей мере подавляет образование конечных продуктов гликозилирования. Повышение активности транскетолоазы (аутогенного фермента, нейтрализующего продукты ускоренного гликозилирования) в 400 раз на фоне приема бенфотиамина отмечено в исследовании H.P. Hammes и соавт. (2003). Ряд авторов отметили преимущество пероральной терапии бенфотиамином над парентеральной водорастворимой формой тиамин. Соответственно, пероральный прием бенфотиамина устраняет необходимость парентерального введения тиамин, что более доступно и приемлемо для больных СД. Все вышеуказанное позволяет рассматривать применение бенфотиамина в качестве важного элемента патогенетической терапии ДПН.

На сегодняшний день бенфотиамин назначают в форме монотерапии (**Бенфогамма**[®] 150, 300) или в комбинации с другими витаминами группы В. Комбинация бенфотиамина (100 мг) и пиридоксина (100 мг) содержится в препарате **Мильгамма**[®] таблетки («Верваг Фарма», Германия) для приема внутрь. **Мильгамма**[®] таблетки назначаются по 1 таблетке 3 р/сут в течение 2 мес. В тяжелых случаях и при болевой форме невропатии лечение начинают с внутримышечных инъекций **Мильгаммы** (2 мл раствора для инъекций содержит 100 мг тиамин, 100 мг пиридоксина, 1000 мкг цианокобаламина, 20 мг лидокаина) 1 р/сут в течение 10 дней, а в дальнейшем переходят на прием препарата **Мильгамма**[®] таблетки.

Хорошо известно, что эффективность патогенетической терапии у больных ДПН, находящихся в состоянии неудовлетворительной компенсации СД, крайне мала. Достижение стойкой нормогликемии является длительным процессом, поэтому назначение симптоматической терапии позволяет снизить выраженность болевого синдрома на данный период, а следовательно, улучшить качество жизни больного.

На сегодняшний день в мировой практике из всех средств симптоматической терапии препаратами выбора при лечении болевой формы ДПН являются трициклические антидепрессанты (ТЦА — amitriptilin,

имипрамин) и блокаторы ионных каналов (габапентин, карбамазепин, мексилетин). Симптоматические средства не влияют на механизмы развития полинейропатии, тем не менее они хорошо зарекомендовали себя как препараты, надежно купирующие болевой синдром у больных с ДПН.

Назначение антидепрессантов больным с болевой формой ДПН может быть также оправдано при наличии депрессии, признаки которой отмечаются у значительной части больных с хронической нейропатической болью.

В настоящее время габапентин (Габагамма[®]) — антиконвульсант второго поколения — является препаратом, успешно купирующим все виды нейропатической боли.

Механизм его действия основан на способности связываться с добавочной субъединицей $\alpha_2\delta$ потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, которая расположена на внеклеточной стороне канала. Это приводит к уменьшению притока Ca^{2+} к нервным окончаниям, следовательно, тормозит высвобождение ряда нейротрансмиттеров, включая глутамат и субстанцию Р. Таким образом блокируется распространение импульса в синаптической щели на следующий нейрон.

Габагамма[®] принимается независимо от приема пищи. Начальная доза — 300 мг/сут. Период титрации дозы до максимально допустимой (3600 мг/сут) длится 12-14 дней. К побочным эффектам препарата можно отнести головокружение, сонливость, атаксию, нистагм, тошноту, периферические отеки. Все это несколько ограничивает применение препарата у пожилых людей.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, циталопрам) по сравнению с ТЦА имеют меньшее количество побочных эффектов, однако контролируемые исследования, проведенные у пациентов с нейропатической болью, показывают ограниченную эффективность этих препаратов.

В случае неэффективности терапии болевого синдрома вышеуказанными лекарственными средствами возможно назначение опиоидных анальгетиков, таких как трамadol, оксикодон.

Применение других препаратов с анальгетической активностью, таких как нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, напроксен), ограничено как значительными побочными явлениями (риск агранулоцитоза, нарушения со стороны ЖКТ), так и в связи с низкой эффективностью.

Несмотря на отсутствие с точки зрения доказательной медицины убедительных данных эффективности немедикаментозных методов лечения (магнитотерапии, психофизиологической релаксации, рефлексотерапии, бальнеотерапии, чрескожной электронейростимуляции и других физиотерапевтических процедур), нельзя полностью отказываться от их использования. Эти виды лечения становятся особенно актуальными тогда, когда фармакотерапия болевого синдрома при ДПН противопоказана или сопровождается непереносимыми побочными эффектами.

На сегодняшний день только комплексный подход (сочетание патогенетической и симптоматической терапии) в лечении болевой формы ДПН может дать максимальный клинический эффект и улучшить качество жизни пациента.

Таким образом, в современных условиях в амбулаторной практике у врача есть все возможности для своевременной диагностики и эффективного лечения диабетической периферической полинейропатии.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Русский медицинский журнал, 2008, т. 16, № 15.