

Лечение диабетической полинейропатии: какова доказательная база?

Б.Н. МАНЬКОВСКИЙ, чл.-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

Резюме

Лікування діабетичної полінейропатії: яка доказова база?

Б.М. Маньковський

Діабетична полінейропатія є найбільш частим ускладненням цукрового діабету. Альфа-ліпоєва кислота є єдиним патогенетичним засобом лікування діабетичної полінейропатії. В статті проаналізовано результати клінічних досліджень, в яких вивчалася ефективність альфа-ліпоєвої кислоти у лікуванні діабетичної полінейропатії. На особливу увагу заслуговують результати найбільш тривалого дослідження NATHAN-1, в якому була показана можливість зменшення неврологічного дефіциту у хворих на діабетичну полінейропатію під впливом лікування альфа-ліпоєвою кислотою.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нейропатія, полінейропатія, лікування діабетичної полінейропатії, альфа-ліпоєва кислота

Summary

The Treatment of Diabetic Polyneuropathy: what is Evidence Base?

B.N. Mankovsky

Diabetic polyneuropathy is the most common complication of diabetes mellitus. Alpha-lipoic acid is the only pathogenetic treatment of this complication. The results of the large-scale clinical trials investigating the efficacy of alpha-lipoic acid for the treatment of diabetic polyneuropathy are analyzed. The results of the longest trial in this field NATHAN-1 are of special attention. In this trial the improvement of neurological deficit in patients with diabetic polyneuropathy treated with alpha-lipoic acid was demonstrated.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, polyneuropathy, treatment of diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid

Рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета, отмечаемый в последние годы практически во всех странах мира, приводит также к возрастанию числа людей, у которых развиваются хронические осложнения болезни. Диабетическая нейропатия и ее наиболее клинически манифестная форма – дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия – представляют собой наиболее частое осложнение заболевания. Частота встречаемости диабетической полинейропатии составляет 24–33%, и этот показатель значительно повышается при использовании для диагностики полинейропатии объективных нейрофизиологических исследований [1]. Диабетическая полинейропатия – это осложнение, которое не только существенно ухудшает качество жизни пациентов в силу болевого синдрома и других клинических проявлений, но и лежит в основе развития еще более грозных «третичных» осложнений, таких как синдром «диабетической стопы», диабетическая остеоартропатия и сустав Шарко, атаксия и обусловленные ею падения и переломы. В проспективных исследованиях четко показана взаимосвязь между наличием диабетической полинейропатии и ростом инвалидизации и смертности пациентов [2].

Исходя из вышеприведенных соображений, предотвращение развития и эффективное лечение диабетической полинейропатии представляют собой одну из важнейших задач лечения пациентов с сахарным диабетом как 1-го, так и 2-го типов. Вместе с тем,

хотя в исследовании DCCT было показано снижение риска развития полинейропатии у больных с сахарным диабетом 1-го типа на 60% при проведении интенсивной инсулинотерапии по сравнению с группой больных, получавших стандартную инсулинотерапию [3], в широкомасштабных клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность интенсивной сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа, положительного влияния на риск развития полинейропатии выявлено не было [4, 5]. Более того, контроль гликемии и достижение стойкой компенсации сахарного диабета обычно не оказывают положительного влияния на уменьшение проявлений полинейропатии в условиях ее постепенного развития и нарастания (как это чаще всего и бывает в клинической практике). Поэтому важным является внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов и схем лечения, направленных на устранение симптомов диабетической полинейропатии и предупреждение ее прогрессирования.

Основными задачами терапии больных с диабетической полинейропатией являются устранение ее симптомов и уменьшение неврологического дефицита. Известно, что наличие неврологического дефицита, проявляющегося нарушениями со стороны чувствительной, двигательной сфер, снижением или выпадением рефлексов, не всегда четко коррелирует с наличием симптомов полинейропатии, но может приводить к развитию ее

Тіоктацид®

Відчуття життя

Оригінальний препарат α -ліпоєвої кислоти для лікування діабетичної нейропатії

- Ефективність, що доведена дослідженнями
- Лікарська форма, що забезпечує максимальну ефективність та безпеку



Тіоктацид® 600 Т

Тіоктова кислота
5 ампул по 24 мл розчину для ін'єкцій

Для лікування діабетичної полінейропатії

1 ампула містить: 952,3 мг тримоліфосфату тіоктової (α-ліпоєвої) кислоти, що відповідає 600,0 мг тіоктової (α-ліпоєвої) кислоти.
Допоміжні речовини: тримоліфосфат титану, вода.
Відпускється з аптек за рецептом лікаря.
Зберігати в захищеному від світла місці при температурі 15 - 25 °С.

МЕДА Фарма ГмБХ енд Ко
Бенштраасе 1, 61352 Бад-Зондсгаузен, Німеччина

Гамельн Фармасьютикалс
Лангес-Фельд 13, 31789 Гамельн, Німеччина

MEDA

МЕДА Фармасьютикалз Світселенд ГмБХ.
Представництво в Україні і країнах СНД
01054, м. Київ, вул. О. Гончара, 57-Б, пов. 6.
Тел. +38 044 482 1551. Факс +38 044 482 1599

Р.П. UA/6616/01/01 від 26.06.2007, UA/5289/01/01 від 18.10.2006

поздних осложнений. С другой стороны, применяемые в клинической практике у больных с диабетической полинейропатией препараты могут оказывать как чисто симптоматическое действие, уменьшая выраженность болевого синдрома (препараты центрального действия – трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты, ингибиторы обратного захвата серотонина), так и патогенетическое воздействие. Блокирование основных путей патогенеза диабетической полинейропатии представляет собой большие сложности, поскольку в настоящее время нет единой точки зрения о механизмах развития этого осложнения сахарного диабета. Предполагается патогенетическая роль таких факторов, как активация полиолового пути обмена глюкозы, нарушение выработки нейротропных факторов, активация оксидативного стресса и ряд других [2]. Предполагается, что вклад каждого из патогенетических факторов различен у разных пациентов. На сегодняшний день согласно консенсусному мнению, достигнутому на специальном совещании, прошедшем в городе Торонто (Канада) в октябре 2010 года, единственным лечебным препаратом для лечения диабетической полинейропатии, оказывающим патогенетическое действие, является альфа-липовая кислота [6]. Механизм терапевтического действия препарата заключается в блокировании оксидативного стресса и уменьшении тем самым как симптомов нейропатии, так и неврологического дефицита.

В настоящее время представления об эффективности любого терапевтического воздействия должны базироваться на данных доказательной медицины, т.е. основываться на результатах крупных исследований. В этом плане доказательная база препаратов, используемых в лечении диабетической полинейропатии, не столь велика и в ряде случаев противоречива. Это можно объяснить рядом факторов. При лечении диабетической полинейропатии обычно очень выражен так называемый «плацебо-эффект», и в 30–40% случаев пациенты отмечают уменьшение болевого синдрома даже при назначении плацебо, что, конечно, обусловлено психологическими факторами. Во многих случаях исследования проводились недостаточно длительное время и не включали большое количество пациентов, не всегда использовались объективные стандартизированные оценки выраженности и течения полинейропатии, больные, включавшиеся в исследования, исходно имели полинейропатию разной степени выраженности, что, естественно, затрудняло проведение объективной оценки применяемого метода лечения.

До последнего времени наиболее важными и убедительными исследованиями в области лечения диабетической полинейропатии были ALADIN-I, II, III, SYDNEY-I, II, проведенные под руководством профессора Дэна Зиглера (Национальный институт диабета, Дюссельдорф, Германия). В этих исследованиях была показана клиническая эффективность назначения альфа-липоевой кислоты (Тиоктацид® 600 T, Тиоктацид® 600 HR), было отмечено уменьшение симптомов данного осложнения, выраженность которых оценивалась с помощью специальных шкал, а также уменьшение неврологического дефицита [7–9].

Именно поэтому представляет несомненный интерес опубликованная недавно в ведущем клиническом диабетологическом журнале «Diabetes Care» статья, в которой представлены резуль-

таты наиболее длительного исследования в области лечения диабетической полинейропатии – NATHAN-1 [10]. Особо следует обратить внимание на длительный срок наблюдения – 4 года, большое количество включенных в исследование пациентов – 460 человек и широту обследования больных, которое включало как клинические, так и нейрофизиологические методы. В данном исследовании пациенты с диабетической полинейропатией перорально получали альфа-липоевую кислоту в галеновой форме с хорошим всасыванием (Тиоктацид® 600 HR) в дозе 600 мг 1 раз в сутки или плацебо.

Говоря об основных результатах, полученных при проведении этого исследования, следует обратить внимание, прежде всего, на тот факт, что лечение альфа-липоевой кислотой приводило к уменьшению выраженности неврологического дефицита, особенно функции мелких нервных волокон и двигательных нервов, что проявилось в значимом уменьшении мышечной слабости.

В исследовании не было выявлено влияния препарата на скорость нервного проведения. Важно подчеркнуть, что и в группе больных, получавших плацебо, не было отмечено ухудшения скорости нервного проведения с течением времени, поэтому ожидать позитивного влияния альфа-липоевой кислоты на эти нейрофизиологические показатели при этом не приходилось.

Хотя при анализе полученных данных в целом не удалось показать статистически достоверное влияние проводимого лечения на прогрессирование диабетической полинейропатии, при анализе ряда показателей было выявлено, что количество больных, у которых отмечалось прогрессирование полинейропатии (что характеризовалось ростом в динамике показателя по шкалам неврологического дефицита NIS и NIS-LL более чем на 2 балла от исходного уровня) было достоверно меньше среди пациентов, получавших альфа-липоевую кислоту, чем в группе сравнения.

Достаточно сложно объяснить причину различий в эффективности терапии альфа-липоевой кислотой – положительное влияние на выраженность неврологического дефицита и отсутствие воздействия на скорость нервного проведения. Авторы предполагают, что эти различия обусловлены механизмом действия препарата, который, как известно, блокируя оксидативный стресс, улучшает эндотелиальную функцию, кровоток в сосудах нерва и оказывает, таким образом, положительное воздействие на функциональное состояние нервов.

По всей видимости, для того, чтобы было возможно четко показать предотвращение прогрессирования диабетической полинейропатии при применении соответствующих методов терапевтического воздействия, следует включать в исследования пациентов с более ранними формами нейропатии. С другой стороны, можно предположить, что более раннее (не ожидая формирования далеко зашедшей стадии полинейропатии, при которой уже имеется дегенерация большого количества нервных волокон) назначение у больных сахарным диабетом лекарственных препаратов (например, альфа-липоевой кислоты), может оказать более выраженное положительное воздействие на течение этого осложнения болезни.

Таким образом, интересной и важной отличительной чертой результатов, полученных в исследовании NATHAN-1, являются данные о том, что альфа-липоевая кислота не оказывает статис-

тически достоверного профилактического воздействия на течение диабетической полинейропатии, но ее применение приводит к существенному улучшению функции нервов и уменьшению неврологического дефицита, т.е. альфа-липоевая кислота является препаратом не профилактического, а лечебного действия у пациентов с диабетической полинейропатией. Как и в предыдущих исследованиях, при назначении альфа-липоевой кислоты была показана безопасность применения препарата и отсутствие серьезных кардиоваскулярных и цереброваскулярных побочных эффектов по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, результаты наиболее длительного в области лечения диабетической полинейропатии исследования NATHAN-1 существенно расширяют наши представления о течении этого осложнения сахарного диабета и обуславливают целесообразность широкого применения альфа-липоевой кислоты в лечении пациентов с явлениями диабетической полинейропатии, прежде всего – с целью уменьшения выраженности неврологического дефицита у данной категории больных.

Литература

1. Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al.; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American // Diabetes Association. *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 956–962.
2. Tesfaye S., Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? // *Curr. Diab. Rep.* – 2009. – Vol. 9. – P. 432–434.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 977–986.
4. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
5. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *NEJM*. – 2009. – Vol. 360. – P. 129–139.
6. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al.; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management // *Diabet Metab. Res. Rev.* – 2011. – doi: 10.1002/dmrr.1225 [Epub ahead of print].
7. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet Med.* – 2004. – Vol. 21. – P. 114–121.
8. Ziegler D., Luft D. Clinical trials for drugs against diabetic neuropathy: can we combine scientific needs with clinical practicalities? // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2002. – Vol. 50. – P. 431–463.
9. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al.; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 770–776.
10. Ziegler D., Low P., Litchy W. et al. Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With α -Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy. The NATHAN 1 Trial // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – P. 1–7.