

Диабетическая невропатия: опыт применения препарата Эспа-Липон

А.А. Пилипович

Статья посвящена одному из наиболее частых осложнений сахарного диабета – диабетической невропатии. Приведена современная классификация и описаны основные клинические проявления заболевания, включая признаки субклинической невропатии. Освещены основные принципы комплексной терапии диабетических невропатий и обобщен клинический опыт применения тиоктовой (α -липовой) кислоты по данным международных клинических исследований. Представлено собственное клиническое наблюдение, демонстрирующее диагностический подход и терапевтическую тактику ведения пациента с хронической сенсорно-моторной дистальной симметричной диабетической полиневропатией с применением препарата тиоктовой кислоты Эспа-Липон.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая невропатия, нейрометаболические препараты, тиоктовая кислота.

Невропатия – наиболее частое неврологическое осложнение сахарного диабета (СД), хотя в патологический процесс могут вовлекаться различные отделы нервной системы, в том числе головной мозг (диабетическая энцефалопатия). Патогенез заболевания до конца не изучен и включает метаболический, сосудистый, аутоиммунный компоненты, а также предполагаемую генетическую предрасположенность. Бесспорно, что степень и длительность гипергликемии играют ведущую роль в развитии диабетической невропатии (ДН). К основным факторам риска ее возникновения относят также дислипидемию, артериальную гипертензию и избыточную массу тела.

При ДН поражаются чувствительные, двигательные, вегетативные волокна, причем степень их вовлечения в патологический процесс может варьировать. Таким образом, ДН является гетерогенным состоянием, имеющим различные клинические формы и особенности течения (табл. 1) [1]. Наиболее распространенная форма ДН – хроническая сенсорно-моторная дистальная симметричная полиневропатия. Она выявляется примерно у 30% пациентов с СД 1-го типа и у 40% пациентов с СД 2-го типа, развивается обычно медленно, прогрессирует, наблюдается зависимость от длительности течения СД и эффективности проводимой терапии [2]. Эта форма ДН часто сочетается с нефропатией и ретинопатией.

Основные клинические проявления хронической сенсорно-моторной диабетической полиневропатии следующие:

- боль (чаще жгучая, плохо локализованная, усиливающаяся ночью);
- парестезии (онемение, покалывание, зябкость);
- гиперестезии (легкое прикосновение вызывает боль);
- симметричное снижение температурной, болевой, тактильной, вибрационной чувствительности (начинается с пальцев ног и постепенно распространяется на стопы, голени, затем присоединяются кисти рук, в тяжелых случаях – области живота и груди);

Анна Александровна Пилипович – канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

- снижение или выпадение рефлексов;
- возможна умеренная слабость в дистальных отделах конечностей и атрофии мышц;
- часто – трофические расстройства, связанные с развитием вегетативной невропатии (изменение цвета и температуры, сухость, истончение, растрескивание кожных покровов, образование омозололостей).

Следует отметить, что у многих пациентов ДН долгое время протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями и остается незамеченной. Частота клинически выраженных форм составляет 25–50%, а вместе с субклиническими формами это количество удваи-

Таблица 1. Классификация ДН (по [1])

Симметричные невропатии	Асимметричные невропатии
1. Прогрессирующие невропатии <ul style="list-style-type: none"> • Дистальная сенсомоторная полиневропатия • Вегетативная полиневропатия 2. Обратимые невропатии <ul style="list-style-type: none"> • Транзиторная гипергликемическая полиневропатия • Острая сенсорная полиневропатия • Проксимальная моторная невропатия 	<ul style="list-style-type: none"> • Радикулоплексопатия • Множественная мононевропатия • Краниальные невропатии

Таблица 2. Проявления субклинической ДН (по [4])

Субклиническая (бессимптомная) ДН
Нарушения показателей электродиагностических тестов: <ul style="list-style-type: none"> • снижение скорости распространения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам; • снижение амплитуды потенциала двигательной единицы Изменения неврологического статуса: <ul style="list-style-type: none"> • нарушение вибрационной и тактильной чувствительности; • нарушение температурной чувствительности; • другие неврологические расстройства (нарушение болевой чувствительности, невропатическая боль, нарушение дискриминационной чувствительности и др.) Нарушения показателей автономных функциональных тестов: <ul style="list-style-type: none"> • нарушение кардиоваскулярных рефлексов; • изменение кардиоваскулярных рефлексов; • патологический биохимический ответ на гипогликемию

Таблица 3. Клинические исследования эффективности применения тиоктовой кислоты при ДН

Исследования	Результаты
ALADIN (Alfa-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [6]	<ul style="list-style-type: none"> У пациентов с СД 2-го типа и ДН внутривенные инфузии в течение 3 нед приводили к уменьшению боли и улучшению температурной и вибрационной чувствительности Доза 600 мг/сут не уступала по эффективности дозе 1200 мг/сут, но реже вызывала желудочно-кишечные побочные эффекты
ALADIN II [7]	<ul style="list-style-type: none"> У пациентов с СД 2-го типа и ДН пероральный прием тиоктовой кислоты в дозе 1800 мг/сут в течение 6 мес приводил к достоверному уменьшению симптомов сенсорной полиневропатии
ALADIN III [8]	<ul style="list-style-type: none"> Продемонстрирована одинаковая эффективность и безопасность применения пероральной и инфузионной форм в дозировке 600 мг
ORPIL (ORal PIlot) [9]	<ul style="list-style-type: none"> Терапевтический эффект достигнут у пациентов с ДН при назначении тиоктовой кислоты внутрь в дозе 1800 мг/сут
DEKAN (DEutsche Kardiale Autonome Neuropathie) [10]	<ul style="list-style-type: none"> У пациентов с СД 2-го типа и ДН пероральный прием тиоктовой кислоты в дозе 800 мг/сут в течение 4 мес приводил к уменьшению проявлений вегетативной недостаточности
SYDNEY (Symptomatic Diabetic NEuropathY trail) [11]	<ul style="list-style-type: none"> 3-недельный курс внутривенного введения тиоктовой кислоты в дозе 600 мг уменьшал положительные сенсорные симптомы и улучшал электрофизиологические показатели
SYDNEY II [12]	<ul style="list-style-type: none"> Оптимальной для перорального приема являлась доза 600 мг; дозы 1200 и 1800 мг лишь увеличивали частоту побочных эффектов
NATHAN I (Neurological Assessment of THioctic Acid in diabetic Neuropathy) [13]	<ul style="list-style-type: none"> При применении 600 мг тиоктовой кислоты в течение 4 лет отмечались хорошая ее переносимость, улучшение симптоматики и замедление прогрессирования ДН

вается [3]. Характерные признаки субклинической (бессимптомной) ДН представлены в табл. 2 [4].

Раннее выявление и адекватное лечение ДН уже на субклинической стадии чрезвычайно важны. Даже при стертой симптоматике прогрессирующие трофические нарушения и постоянная микротравматизация стопы приводят к формированию язв, развивается синдром диабетической стопы, который может закончиться ампутацией нижних конечностей.

Лечение

Диабетическая невропатия носит комплексный характер и включает следующие основные этапы:

- коррекция гипергликемии – наиболее важный момент терапии и профилактики развития ДН, поскольку длительная гипергликемия является основным патогенетическим фактором развития ДН;
- борьба с факторами риска возникновения ДН – адекватная физическая активность и нормализация массы тела, правильно подобранное питание, коррекция гиперлипидемии и артериальной гипертензии;
- применение нейрометаболических препаратов.

Препараты нейрометаболического действия используются для терапии ДН уже многие годы, наибольшее распространение в клинической практике получили тиоктовая кислота и витамины группы В.

Тиоктовая (α -липоевая, или 1,2-дителиолан-3-пентановая) кислота представляет собой тиоловое соединение, содержащее внутримолекулярный дисульфидный мостик, поступающее в организм человека извне с пищей, а также синтезирующееся эндогенно. Тиоктовая кислота является естественным природным компонентом живых организмов [5]. Тиоловые соединения способны аккумулироваться в ткани мозга, оказывают выраженное антиоксидантное протективное действие, играя важную роль в обменных процессах организма. Тиоктовая кислота является кофер-

ментом митохондриальных мультиферментных комплексов и участвует в обеспечении реакций тканевого дыхания, что имеет важнейшее физиологическое значение. По характеру биохимического действия тиоктовая кислота сходна с витаминами группы В. Физиологическое и биохимическое влияние тиоктовой кислоты весьма многогранно, она:

- оказывает гиполипидемическое действие;
- регулирует углеводный обмен, снижая концентрацию глюкозы в крови (гипогликемическое действие) и увеличивая содержание гликогена в печени, способствует преодолению инсулинорезистентности;
- оказывает гипохолестеринемическое действие;
- улучшает функцию печени, поскольку обладает гепатопротекторными свойствами;
- оказывает дезинтоксикационное действие при отравлении солями тяжелых металлов и других интоксикациях;
- улучшает трофику нейронов.

Терапевтическая эффективность тиоктовой кислоты у пациентов с СД и ДН подтверждена в большом количестве клинических исследований, включая рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования. Результаты наиболее значимых из них представлены в табл. 3. Тиоктовая кислота уменьшает боль и улучшает чувствительность у пациентов с ДН, что объективно подтверждается данными электрофизиологических исследований. Установлено, что препарат хорошо переносится пациентами и безопасен в использовании как при внутривенном, так и при пероральном способе введения. Тем не менее необходимо помнить, что применение препаратов тиоктовой кислоты может вызывать аллергические реакции, гипогликемию, которая клинически может проявляться головокружением, повышенным потоотделением, головной болью, нарушением зрения, желудочно-кишечные и другие, более редкие побочные эффекты. Частота возникновения побочных эффектов составляет менее 1 случая на 10 000 пациентов.

Во избежание нежелательных реакций при применении препарата необходимо учитывать следующие особенности тиактовой кислоты:

- усиление гипогликемического эффекта при одновременном применении с инсулином или пероральными гипогликемическими средствами (необходим частый контроль концентрации глюкозы в крови, иногда снижение дозы гипогликемических средств у больных СД);
- образование труднорастворимых комплексных соединений с молекулами сахара (не применять с раствором глюкозы, раствором Рингера, с соединениями, взаимодействующими с дисульфидными и SH-группами);
- связывание металлов (не употреблять одновременно с препаратами, содержащими ионы металлов, т.е. с препаратами железа, магния, кальция и т.п.; интервал между приемом должен составлять не менее 2 ч);
- этанол и его метаболиты ослабляют действие тиактовой кислоты (необходимо воздерживаться от употребления алкоголя);
- препарат является светочувствительным (ампулы следует извлекать из упаковки непосредственно перед использованием).

На сегодняшний день выпускается несколько препаратов, содержащих различные соли тиактовой кислоты. Одним из таких препаратов является **Эспа-Липон**. Показаниями к его назначению служат ДН и алкогольная невропатия. Он широко применяется в клинической практике и хорошо зарекомендовал себя в ряде клинических исследований [14]. Эспа-Липон выпускается в двух формах:

- ампулы по 12 или 24 мл, содержащие 300 или 600 мг тиактовой кислоты соответственно. Применяются 1 раз в сутки в виде внутривенных капельных инфузий (24 мл раствора в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида) в течение 24 нед. Затем следует перейти на пероральный прием препарата;
- таблетки по 600 мг тиактовой кислоты, применяются 1 раз в день натощак, за 30 мин до еды, не разжевывая и запивая водой. Минимальный курс приема таблеток – 3 мес.

Ниже приведен клинический случай диагностики диабетической полиневропатии и комплексной терапии с применением препарата Эспа-Липон.

Клинический случай

Пациент Н., 63 года, наблюдался с диагнозом: энцефалопатия смешанного генеза; церебральный атеросклероз; гипертоническая болезнь II стадии; ишемическая болезнь сердца, стенокардия I функционального класса, атеросклеротический кардиосклероз; СД 2-го типа средней степени тяжести, компенсированный.

Жалобы на момент осмотра: на повышенное артериальное давление, головные боли давящего характера, чаще в затылочной области, эпизоды несистемного головокружения и неустойчивость при ходьбе. При активном расспросе отметил онемение кончиков пальцев на руках и ногах и то, что ноги стали “как ватные”.

Из **анамнеза** известно, что больной в течение 20 лет страдает гипертонической болезнью (артериальное дав-

ление до 200/110 мм рт. ст.), постоянно принимает пре-старיום 10 мг 2 раза в день, небилет 5 мг 2 раза в день, ацетилсалициловую кислоту 100 мг на ночь. Семь лет назад пациенту поставлен диагноз СД 2-го типа, постоянно принимает диабетон МВ 60 мг, глюкофаж 1000 мг. За последний год отмечает ухудшение состояния в виде усиления несистемного головокружения, увеличения неустойчивости при ходьбе и стоянии (особенно с закрытыми глазами), появление чувства онемения кончиков пальцев на ногах, затем эпизодически на руках. Головные боли в последнее время беспокоят больше, их возникновение связывает с частыми “скачками давления”.

При **осмотре** состояние относительно удовлетвори-тельное, телосложение гиперстеническое (масса тела 105 кг, рост 168 см). Отмечается сухость, шелушение, отечность и небольшая синюшность кожных покровов дистальных отделов нижних конечностей, натоптыши на стопах, кожа теплая. Увеличенных лимфоузлов нет. Артериальное давление 147/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 78 в 1 мин, тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет. Дыхание ритмичное, частота дыхания 16 в 1 мин, при аускультации везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: сознание ясное, эмоционально адекватен; общемозговых и менингеальных симптомов нет. Наблюдается оживление рефлексов орального автоматизма. Черепно-мозговые нервы: лицо с легкой асимметрией, сглажена левая носогубная складка, в остальном без патологии. Сила мышц верхних и нижних конечностей 5 баллов, тонус не изменен, гипотрофии и фасцикуляции в мышцах отсутствуют. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей живые, D = S, коленные рефлексы средней живости, ахилловы – снижены с двух сторон, патологических знаков нет. Чувствительность: гипестезия по типу “перчаток” и “гольфов”, нарушение вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства в дистальных отделах нижних конечностей. Пальценосовую пробу выполняет неуверенно, больше слева, коленно-пяточную – с атаксией. В позе Ромберга – пошатывание, усиливающееся при закрытии глаз. Походка с открытыми глазами не изменена, с закрытыми – неустойчивая, с пошатыванием, на пятках и носках ходит удовлетворительно. Тазовые функции контролирует.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Общий анализ крови и мочи без патологических изменений; биохимический анализ крови: повышение уровня триглицеридов (2,6 ммоль/л) и холестерина (6,2 ммоль/л); гликемический профиль: 4,3–7,0–8,7–5,4 ммоль/л; коагулограмма в норме; гормоны щитовидной железы в норме. Консультация офтальмолога: миопический астигматизм, начальная катаракта, диабетогипертоническая ангиопатия сетчатки, периферическая хориоретинальная дистрофия; компьютерная томография головного мозга: нерезко выраженная симметричная наружная и внутренняя гидроцефалия, признаки энцефалопатии, наиболее вероятно сосудистого генеза; электронейромиография (ЭНМГ) нервов нижних конечностей: несколько сни-

жена скорость проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам нервов и амплитуда М-ответа; дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: эхопризнаки стенозирующего атеросклероза экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий без локальных нарушений гемодинамики; рентгенография органов грудной клетки: диффузный пневмосклероз; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы, состояние после холецистэктомии; УЗИ почек: без патологии; УЗИ предстательной железы: без патологических изменений.

Обсуждение

У пациента имелись практически все перечисленные выше факторы риска развития ДН: в течение 7 лет диагностированный СД с эпизодическими повышениями уровня сахара в крови, артериальная гипертония, дислипидемия, ожирение, курение. Однако пациент не предъявлял характерных для невропатии жалоб на боли, усиливающиеся по ночам, парестезии и гиперестезию, что нередко встречается у пациентов с ДН и затрудняет раннюю диагностику. При активном расспросе признал, что уже около года испытывает чувство онемения в кончиках пальцев, но не обращал на это внимания. При неврологическом осмотре у пациента были выявлены характерные для полиневропатии симптомы, которые подтверждались данными ЭНМГ:

- симметричное снижение поверхностной чувствительности по типу “гольфов” и “перчаток”;
- парестезии;
- снижение вибрационной и глубокой чувствительности с признаками сенситивной атаксии (неустойчивость при ходьбе и в позе Ромберга, усиливающаяся при закрывании глаз);
- двустороннее снижение ахилловых рефлексов;
- признаки трофических расстройств в виде сухости, шелушения и изменения цвета кожи дистальных отделов ног.

Учитывая пожилой возраст пациента, ему проводился онкопоиск для исключения паранеопластической природы полиневропатии, который дал отрицательный результат.

Таким образом, пациент отвечал всем основным критериям диагностики наиболее часто встречающейся формы ДН – **хронической сенсорно-моторной дистальной симметричной диабетической полиневропатии** (по [15]):

- 1) наличие СД;
- 2) наличие длительной хронической гипергликемии (СД 2-го типа может протекать скрыто в течение длительного времени);
- 3) признаки дистальной, симметричной, преимущественно сенсорной полиневропатии, наиболее выраженные в нижних конечностях;
- 4) исключены другие причины полиневропатии;
- 5) признаки других осложнений СД (ретинопатия и/или нефропатия).

Критерии 2 и 5 повышают достоверность диагноза, но не являются обязательными.

У пациента был применен **комплексный подход к терапии ДН**: проведена коррекция гипергликемии и стабилизирована гемодинамика, скорректирована диета и назначен препарат Эспа-Липон по стандартной схеме: 20 капельных инфузий (по 600 мг тиоктовой кислоты) с дальнейшим переходом на прием таблетированной формы.

На фоне проводимой терапии пациент отметил улучшение общего состояния, исчезновение онемения в руках, эпизодов головокружения и неустойчивости при ходьбе, перестали беспокоить головные боли.

При выписке пациенту даны рекомендации: продолжение регулярного приема подобранных гипогликемических и сердечно-сосудистых препаратов с постоянным контролем артериального давления, наблюдение эндокринолога, соблюдение диеты по поводу гиперхолестеринемии и СД, продолжение приема Эспа-Липона 600 мг/сут в течение 2 мес. В дальнейшем рекомендовано проводить регулярные курсы сосудистой и метаболической терапии.

Таким образом, несмотря на то что ДН является наиболее частым осложнением СД и чрезвычайно распространена, она может долгое время протекать без клинических проявлений и оставаться нераспознанной. Необходимо всегда помнить о возможности субклинической стадии этого заболевания, диагностика которой осуществляется на основании клинической картины, результатов соответствующих обследований и с учетом данных дифференциально-диагностического поиска. Своевременное выявление ДН позволяет вовремя начать адекватную ее терапию, которая обязательно должна включать коррекцию гипергликемии и факторов, способствующих развитию заболевания, а также назначение препаратов нейрометаболического действия, в частности препаратов тиоктовой кислоты. Такой терапевтический подход позволяет снизить темп развития заболевания и предотвратить ряд тяжелых осложнений.

Список литературы

1. Строков И.А., Баринев А.Н. // Неврол. журн. 2001. № 6. С. 47.
2. Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. М., 2011. С. 161–221.
3. Калинин А.П. и др. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: Руководство для врачей. 2-е изд. М., 2009. С. 235.
4. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology // Diabetes Care. 1988. V. 11. P. 592.
5. Бурчинский С.Г. // Межд. неврол. журн. 2009. № 1(23). С. 98. <http://www.mif-ua.com/archive/article/8106>
6. Ziegler D. et al. // Diabetologia. 1995. V. 38. P. 1425.
7. Reljanovic M. et al. // Free Radic. Res. 1999. V. 31. P. 171.
8. Ziegler D. et al. // Diabetes Care. 1999. V. 22. P. 1296.
9. Ruhnau K.J. et al. // Diabet. Med. 1999. V. 16. P. 1040.
10. Ziegler D. et al. // Diabetes Care. 1997. V. 20. P. 369.
11. Ametov A.S. et al. // Diabetes Care. 2003. V. 26. P. 770.
12. Ziegler D. et al. // Diabetes Care. 2006. V. 29. P. 2365.
13. Ziegler D. et al. // Diabetes Care. 2011. V. 34. P. 2054.
14. Бондарь И.А., Королева Е.А. // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013. № 22. С. 38.
15. Dyck P.J. et al. // Neurology. 1993. V. 43. P. 817.