

Перспективы лечения диабетической нейропатии – фокус на фенофибраты

Аметов А.С., Лысенко М.А.

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
(ректор – академик РАМН А.К. Мошкетов)

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) является одним из самых распространенных хронических осложнений сахарного диабета (СД), которое приводит к снижению качества и продолжительности жизни пациентов. По-прежнему остается открытым вопрос об эффективных способах лечения ДПН, влияющих не только на качество жизни, но и улучшающих долгосрочный прогноз. Рассмотрены патогенетические механизмы развития ДПН, известные способы лечения ДПН и влияние активации PPAR- α рецепторов на патогенез и исходы ДПН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, фенофибрат, тиоктовая кислота

Prospects for the management of diabetic neuropathy

Ametov A.S., Lysenko M.A.

Russian Medical Academy of Postdiploma Education, Moscow

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the most common chronic complications of diabetes mellitus leading to deterioration of the patients' quality of life. Effective methods for the treatment of DPN and improvement of both quality of life and long-term prognosis of the disease remain to be developed.

To review pathogenetic mechanisms of DPN, the known methods of DPN treatment and the influence of activation of PPAR- α receptors on pathogenesis and outcome of DPN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, fenofibrate, thiocotic acid

В последнее время обсуждается вопрос о многофакторном управлении сахарного диабета 2 типа (СД2), учитывая при этом влияние на различные звенья патогенеза данного заболевания. Диабетическая нейропатия является одним из самых распространенных хронических осложнений сахарного диабета (СД) и наиболее часто встречающейся формой нейропатии. По данным ряда клинических исследований, распространенность диабетической периферической нейропатии (ДПН) составляет 30–50% среди всех больных СД. Так, в рамках многоцентрового исследования, проведенного в 118 клиниках Великобритании, были получены данные о распространенности ДПН в группе, включавшей 6487 больных СД 1 типа (СД1) [1]. У больных СД1, независимо от продолжительности заболевания, распространенность составила в среднем 32%, у больных СД2 – 23%. С увеличением возраста пациентов и длительности заболевания СД частота возникновения ДПН возрастала. У пациентов с длительностью менее 5 лет распространенность составляла 21%, а у пациентов со сроком СД более 10 лет – 37%. В возрастной группе 20–29 лет ДПН выявлена у 5% пациентов, а в возрастной группе 70–79 лет она составила уже 44% [1].

В литературе имеются противоречивые данные, неоднозначность которых может быть следствием разноплановой и неадекватной диагностики, разнообразия клинической симптоматики, отсутствия унифицированных методов выявления ДПН, а также исследований, проводимых у различных контингентов пациентов.

С общесоциальной точки зрения мы должны рассматривать ДПН как прогрессирующее заболевание, которое при отсутствии адекватной терапии приводит к развитию «синдрома диабетической стопы» (ДС).

Патогенез диабетической нейропатии

В настоящее время ДПН рассматривают как комплекс многофакторных событий, в развитии которых центральную роль играет глюкозотоксичность.

Активизация полиолового пути утилизации глюкозы приводит к накоплению сорбитола и фруктозы, истощению миоинозитола и снижению активности Na^+/K^+ -АТФазы. Так как глюкоза способна проникать в нервную клетку независимо от инсулина, она может не полностью включаться в процесс гликолиза, следствием чего является активация полиолового пути обмена веществ. В результате повышения активности ключевого фермента альдозредуктазы образуется повышенное количество сорбитола, который диффундирует из нервных клеток или окисляется сорбитолдегидрогеназой с образованием фруктозы. Именно внутриклеточное накопление сорбитола является причиной различных повреждений нервов. Так, при активации полиолового пути обмена веществ происходит истощение запасов «вторичного мессенжера» миоинозитола.

Оксидативный стресс – один из ведущих патогенетических механизмов развития ДПН, которому в настоящее время уделяется особое внимание. Повышенное образование свободных радикалов, характерное для СД, приводит к нарушению структуры и функций нервных клеток. Оксидативный стресс определяется увеличением количества кислородных радикалов в биологической системе. Обычно в организме окислительные и антиоксидантные процессы сбалансированы, поэтому постоянно образующиеся при окислительном стрессе свободные радикалы нейтрализуются. В условиях гипергликемии свободные радикалы образуются в процессе «самоокисления» глюкозы во время образования конечных продуктов ускоренного гликирования. Скорость образования свободных радикалов зависит от степени гипергликемии, от скорости гликирования белков. Значение свободных радикалов заключается в их повышенной способности к химическим реакциям. Свободные радикалы вступают в реакции с ненасыщенными соединениями, нарушая структуру ферментных белков и липидов клеточных мембран. На первых стадиях окисления преобладают процессы протеолиза и активизации перекисного окисления липидов, приводящие к изменению физико-химических свойств биологических мембран. В дальнейшем

развивается деструкция липидов мембран, основную роль в которой играют гидролитические ферменты, проникающие из поврежденного аксона. Избыточное образование свободных радикалов с последующим повреждением мембранных структур нейронов и ДНК приводит к нарушению функций нервных клеток. Ткань нерва теряет способность транспортировать соединение инозитол, необходимое для образования компонентов миелина. Эндоневральная гипоксия, обусловленная патологией микроциркуляции, повышает активность свободных радикалов, которые в свою очередь приводят к тромботической трансформации эндотелия сосудистой стенки (посредством активации фактора транскрипции NF- κ B) и изменяют структуру стенок капилляров, усиливая эндоневральную гипоксию.

Токсичность свободных радикалов ограничивается в присутствии «ловушек радикалов», поддержание содержания перекисей на низком уровне обеспечивается их участием в метаболических реакциях в качестве интермедиаторов или переводом их в стабильные молекулы. Усиление свободнорадикальных процессов является одним из триггерных механизмов, ведущих к дефициту оксида азота (NO) при СД. Считается, что наиболее ранние нарушения эндотелиальной функции и вазодилатации связаны преимущественно с ослаблением синтеза, высвобождения и/или эффектов эндотелиального NO. Свободные радикалы способны прямо разрушать NO, кроме того, усиление перекисного окисления липидов мембран приводит к повреждению структуры эндотелия и нарушению его NO-продуцирующей способности. Развивается абсолютный или относительный дефицит NO, необходимого для нормальной регуляции сосудистого тонуса. Ослабление NO-зависимых вазодилаторных реакций у больных СД приводит к повышению сосудистого тонуса, что приводит к сужению сосудов с последующим понижением давления кислорода в периферических нервах.

Нарушение метаболизма незаменимых жирных кислот и простагландинов приводит к изменениям структуры нейрональных мембран, нарушению функции капилляров и реологических свойств. Нарушение обмена жирных кислот ведет к нарушениям в циклооксигеназном цикле, снижению продукции вазоактивных субстанций и, тем самым, к нарушению эндоневрального кровотока.

Увеличение проницаемости барьера кровь-нерв для гликозилированного альбумина, который образуется у пациентов с ДПН, может быть повышенным (Poduslo, 1992). Гликированные макромолекулы, повышенные концентрации которых отмечают в эндоневрии, способны посредством прямого токсического эффекта, осмотических изменений или иммунологических механизмов приводить к возникновению невропатии.

Неферментативное гликозилирование белков основано на способности глюкозы, фруктозы и галактозы вступать в реакции гликозилирования с аминокетонами, входящими в структуру белков, липидов и нуклеиновых кислот. В результате чего в процессе реакции Майларда (Maillard) между молекулами сахаров и аминокетонами белков, липидов, ДНК происходит образование обратимых Шиффовых оснований. Из них образуются продукты Амадори (Amadori), которые, пройдя через комплексную серию химических превращений, образуют конечные продукты гликозилирования (AGE — Advanced glycosylation end products) (Bierhaus, 2004). Эти продукты с помощью внутримолекулярных и межмолекулярных связей вызывают необратимые изменения структур, в том числе белков, и приводят к нарушению их функций. Тут теория гликозилирования белков переплетается со свободнорадикальной теорией: при образовании AGEs в клетке в 50 раз возрастает содержание свободных радикалов.

Ослабление нейротрофизма приводит к снижению экспрессии и истощению нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов, нейротрофин-3 и инсулиноподобный фактор роста, и нарушению аксонального транспорта.

С-пептид. Снижение соотношения инсулин/С-пептид рассматривается в качестве возможного патогенетического пути развития ДПН. Доклинические исследования показали широту физиологического действия С-пептида, а именно: влияние на активность Na/K-АТФазы, эндотелиальной NO-синтазы, экспрессию нейротрофических факторов, регулирование молекулярных механизмов, лежащих в основе дегенерации нервов у пациентов с СД1, влияние на взаимодействие факторов транскрипции с ДНК и влияние на явления апоптоза. В исследовании, проведенном у пациентов с СД1, на протяжении 12 недель получавших подкожные инъекции С-пептида, было выявлено значимое улучшение скорости проведения импульса по чувствительным волокнам икроного нерва, улучшение вибрационной чувствительности, без изменений температурной чувствительности. Эффективность С-пептида в лечении ДПН при СД2 сомнительна и не доказана, что требует проведения дополнительных исследований в этой области [2–6].

На протяжении ряда лет проведено несколько крупных проспективных исследований в отношении лечения диабетической невропатии препаратами тиоктовой кислоты, таких как SYDNEY I, SYDNEY II, ORPIL, NATHAN I, NATHAN II, DECAN, AND [7–10]. Так, одно из последних исследований AND (Arbeitskreis Niedergelassener Diabetologen — Рабочая группа практикующих диабетологов) демонстрирует, насколько результаты контролируемых исследований с Thioctacid® применимы к пациентам с СД2 с симптоматической полинейропатией. В ретроспективном исследовании приняли участие 443 пациента с болевой диабетической невропатией. Они получали лечение препаратом Thioctacid® 600 HR (600 мг/сутки, орально). 333 пациента (75%) ответили на лечение в течение 3 первых недель в виде уменьшения неврологических симптомов и невропатического дефицита. После окончания лечения тиоктовой кислотой 293 пациента были переведены на симптоматическое лечение габапентином. Необходимость последующего назначения габапентина 293 пациентам из 443 получавших перорально Thioctacid® говорит о том, что не у всех пациентов лечение достигло ожидаемого снижения болевого синдрома. В группе из 150 пациентов, не получавших после приема Thioctacid® 600 HR лечения, у 75% из них в течение первых двух недель было отмечено восстановление невропатической симптоматики. Это подтверждает предположение, что терапия тиоктовой кислотой должна проводиться длительно — в том числе и в периоды отсутствия симптоматики. По данным метаанализа тиоктовая кислота доказала свою эффективность только при внутривенном введении в дозе 600 мг на протяжении трех недель [7].

Также проведен ряд исследований по применению препарата актовегин и мильгамма для лечения диабетической невропатии с положительным эффектом [11]. Но все вышеперечисленные препараты, как правило, обладают достаточно узким и однонаправленным механизмом действия и не имеют крупной доказательной базы в плане улучшения отдаленного прогноза и качества жизни больных. Кроме того, такие препараты как трициклические антидепрессанты, дулоксетин, прегабалин, габапентин вызывают массу побочных эффектов. Поэтому остается актуальным вопрос о внедрении новых способов лечения ДПН.

Особый интерес вызывает новый класс препаратов — фенофибратов — активаторов PPAR α рецепторов. В 2005 г. закончилось исследование FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial). В этом исследовании приняли участие 9795 пациентов с СД2. Проект охватывал три исследовательских центра, расположенных в Австралии, Новой Зелан-

дии и Финляндии. Исследование стартовало в ноябре 2000 г. Критериями включения являлись:

- СД2, выявленный после 35 лет; мужчины и женщины в возрасте 50–75 лет;
- уровень общего холестерина 3,0–6,5 ммоль/л, соотношение уровня триглицериды/холестерин – липопротеиды высокой плотности от 4,0 ммоль/л и выше;
- уровень триглицеридов выше 1,0 ммоль/л.

Первые результаты получены в 2005 г. Выявлена уникальная способность фенофибрат Трайкор снижать прогрессирование диабетической ретинопатии, нефропатии и ампутации стопы вне зависимости от изменений в липидограмме или их отсутствия. Большинство пациентов (более 70%) с СД2 на момент включения в исследование FIELD имели нормальную липидограмму, однако прием Трайкора на 79% снизил прогрессирование уже имеющейся ретинопатии либо предупредил ее развитие у пациентов без ретинопатии. Также Трайкор привел к снижению на 79% необходимости в проведении лазерной фотокоагуляции по поводу диабетической ретинопатии. Применение данного препарата позволило снизить почти в 2 раза ампутации стоп. Предполагают, что механизм действия фенофибрата при снижении ампутаций может быть связан:

- со способностью вызывать дифференциацию кератиноцитов;
- улучшать эпидермальный барьер;
- оказывать антиоксидантный эффект;
- оказывать эндотелий-восстанавливающий эффект.

Данные воздействия отличают фибраты от других применяемых препаратов (статинов, гипотензивных средств, аспирина, тиоктовой кислоты, витамина Е), которые не смогли снизить частоту ампутаций у пациентов с СД [11, 12].

Активно изучаются вопросы влияния фибратов на инсулинорезистентность и степень контроля гликемии. Так, применение у мышей с ожирением агонистов PPAR α улучшает чувствительность к инсулину и снижает уровни глюкозы и инсулина в крови. Аналогичное воздействие у мышей с тяжелой резистентностью к инсулину и липоатрофией сопровождается снижением уровней глюкозы в крови, что однако не приводит к нормализации уровней инсулина. Интересно, что активация PPAR α в β -клетках панкреатических островков также повышает активность окисления жирных кислот в поджелудочной железе и усиливает глюкозо-индуцированную секрецию инсулина; эти данные позволяют предполагать, что активация PPAR α защищает панкреатические островки от поражения вследствие липотоксичности. Эти наблюдения объясняют интерес к непроверенной гипотезе о том, что активация PPAR α способна предотвратить или замедлить прогрессирование преддиабетического состояния инсулинорезистентности с исходом в развитие СД2 [13].

Эффекты Трайкора проявляются независимо от уровня гликированного гемоглобина, в отличие от препаратов альфа-липоевой кислоты, которые достоверно оказывают свое действие лишь у пациентов с хорошей компенсацией углеводного об-

мена ($HbA_{1c} < 7,5\%$) и требуют непрерывного приема препарата не менее 6 мес [14].

Недавно опубликованы результаты исследования ACCORD Eye (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study), которое стартовало в 2003 г. Основной целью его было определить, снижается ли риск прогрессирования диабетической ретинопатии при применении какой-либо из трех стратегий лечения (интенсивный гликемический контроль, добавление фенофибрата к статину и интенсивная антигипертензивная терапия) по сравнению со стандартными схемами лечения. Полученные результаты показали, что через четыре года наблюдения замедление прогрессирования ретинопатии на фоне приема фенофибрата составило 40%, причем эффективность фенофибрата не зависела от выраженности гликемии [15, 16]. По данным исследования FIELD симптомы нейропатии были зафиксированы у 564 пациентов из 9795 на начало исследования с использованием стандартной техники применения монофиламента. Фенофибрат вызвал снижение случаев возникновения нейропатии на 18% и увеличил интенсивность обратного развития уже существующей нейропатии на 40%. Эти новые факты были получены K. Rajamani, M. Donoghoe с соавт. и опубликованы в 2010 г. [17].

Данные, полученные Ganesaratnam K. [18] с соавт., подтверждают, что активаторы PPAR α рецепторов, фибраты, блокируют альдозредуктазу, т.е. снижают продукцию сорбитола, который вызывает отек клеток. Установлено, что фенофибрат улучшает эндотелий-зависимую сосудистую реактивность и снижает окислительный стресс через активацию PPAR α – рецепторов, что приводит к улучшению эластических свойств и микроциркуляции за счет блокады выработки эндотелина-1 и ангиотензина II и повышению синтеза NO. Ряд исследований продемонстрировали способность фенофибрата, активизирующего PPAR α -рецепторы, снижать концентрацию провоспалительных факторов в плазме крови (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1) [19].

Эффекты фенофибрата вызывают широкий интерес врачей, так как позволяют комплексно и максимально защитить пациента с СД2, влияя практически на все звенья патогенеза диабетической нейропатии.

В медицине в последнее время все чаще используются различные нанотехнологии для диагностики и лечения различных заболеваний. Уникальная технология NanoCrystal, на основе которой изготовлен Трайкор, позволяет принимать минимальную дозу препарата независимо от приема пищи и времени суток, что, несомненно, повышает приверженность больных к лечению.

Таким образом, результаты исследований FIELD, ACCORD Eye демонстрируют способность фенофибрата предотвращать и эффективно лечить микро- и макрососудистые осложнения СД. В перспективе этот класс препаратов может занять стойкую позицию в стандартах оказания помощи нашим больным, что позволит более эффективно управлять СД2.

Литература

1. Young M.J., Boulton A.J.M., Macleod A.F., Williams D.R.R., Sonksen P.H. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // *Diabetologia*. – 1993. – № 36. – P. 150–154.
2. Ziegler D., Gries F.A. *Nervenheilkunde*. – 1993. – № 12. – P. 405–410.
3. Аметов А.С. Сахарный диабет. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 680 с.
4. King R.H. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy // *Mol. Pathol.* – 2001. – № 54. – P. 400–408.
5. Ziegler D., Sohr C.G.H., Nourooz-Zadeh J. Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Relation to the Severity of Diabetic Polyneuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy // *Diabetes Care*. – 2004. – № 27. – P. 2178–2183.
6. Докладная эндокринология / Перевод с англ. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 640 с.
7. Ametov A., Barinov A., O'Brien P., Dyck P.J., Herman R., Ilitch W.J. et al, the SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: The SYDNEY Trial // *Diabetes Care*. – 2003. – № 26. – P. 770–776.
8. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabetic Medicine*. – 2004. – № 21. – P. 114–121.
9. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral Treatment With Alpha-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy – The SYDNEY 2 Trial // *Diabetes Care*. – 2006. – № 29. – P. 2365–2370.

10. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. et al. Effect of a 4-year Antioxidant Treatment with alpha-Lipoic Acid in Diabetic Polyneuropathy: The NATHAN 1 Trial. Abstract Number: 0007-OR, vorgestellt beim 67th ADA Kongress in Chicago, 22. bis 26. Juni 2007.
11. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Z., Strokov I. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic patients // *Diabetes Care*. – 2009. – № 8. – P. 1479–1484.
12. Feingold K.R. The importance of lipids in cutaneous function // *J. Lipid. Res.* – 2007. – № 48. – P. 2529–3030.
13. Losada M., Alio J.L. Malondialdehyde serum concentration in type 1 diabetic with and without retinopathy // *Doc. Ophthalmol.* – 1997. – № 93. – P. 223–229.
14. Tordjman, K., et al. PPAR α deficiency reduces insulin resistance and atherosclerosis in ApoE-null mice // *J. Clin. Invest.* – 2001. – № 107. – P. 1025–1034.
15. Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J., Scott R., Taskinen M.R., Forder P., Pillai A., Davis T., Glasziou P., Drury P., Kesäniemi Y.A., Sullivan D., Hunt D., Colman P., d'Emden M., Whiting M., Ehnholm C., Laakso M.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet*. – 2005. – № 366 (9500). – P. 1849–1861.
16. ACCORD Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – March 14. Epub.
17. Rajamani K., Donoghoe M., et al. 78th EAS Congress // *Atherosclerosis Supplements*. – 2010. – № 112. – P. 219–220.
18. Ganesaratnam K. // *Biochemical and Pharmacology*. – 2005. – № 70. – P. 1653–1663.
19. Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J. Staelens B. Sorting out the roles of PPAR- α in energy metabolism and vascular homeostasis // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Mar; 116(3). – P. 571–580.

Аметов Александр Сергеевич

Лысенко Марина Александровна

д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
E-mail: mlecenko@yandex.ru