

# НОВЫЙ ВЗГЛЯД на нейропатическую боль. Фокус на диабетическую нейропатию

**А. Б. Данилов**, проф. кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

**И. М. Шугурова**, канд. биол. наук, ИМГ РАН

*Только у 30 % пациентов с нейропатической болью удастся уменьшить выраженность болевого синдрома всего на 30 % [1]*

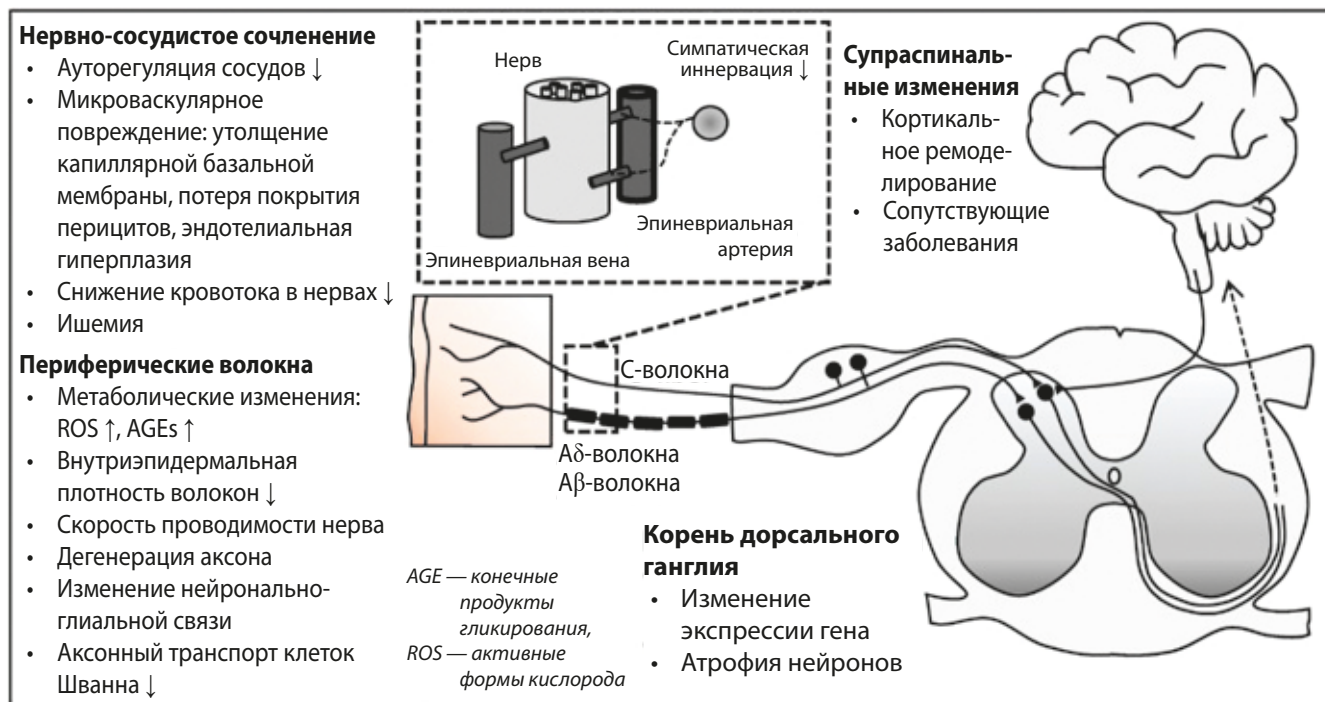
В апреле 2020 г., в самый разгар пандемии коронавируса COVID-19, в *Journal of Neural Transmission* был опубликован обширный обзор *Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy*. Коллектив авторов во главе с D. C. Rosenberger провел большую работу по сбору и анализу многочисленных исследований, посвященных проблеме нейропатической боли (НБ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [2]. И появление этого обзора далеко не случайно — число страдающих от болевого синдрома на фоне диабетической полинейропатии (ДПН) растет год от года и является сложной клинической задачей, которую не смог отодвинуть на второй план даже коронавирус. Более того, на фоне неблагоприятной психологической ситуации, вызванной карантинными мерами и страхом неизвестности, состояние больных с хроническими заболеваниями ухудшается, что требует комплексного клинического сопровождения и эффективной фармакотерапии. А недавние открытия, расширяющие представления о патогенетических механизмах возникновения НБ при СД2, позволяют оптимизировать стратегии дифференциальной диагностики и терапии. В этом контексте необходимо обратить особое внимание на мощный липофильный антиоксидант — альфа-липоевую кислоту (АЛК), которая в течение 40 лет успешно применяется при ДПН, демонстрируя стабильную клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности, подтвержденные в экспериментальных и клинических исследованиях.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

В соответствии с классификацией Международной ассоциации по изучению боли (IASP 2011, [3]) НБ определяется как «боль, вызванная поражением или заболеванием соматосенсорной нервной системы». ДПН — частый подтип периферической НП, «боль как прямое следствие аномалий периферической соматосенсорной системы у людей с диабетом» [4]. По данным из разных источников ДПН встречается в популяции больных с СД с частотой от 20 до 50 % [5, 6]. А, на сегодняшний день в мире зарегистрировано более 425 млн пациентов с подтвержденным диагнозом СД, больше половины из них страдают ДПН, которая является частой причиной объективного снижения качества жизни и инвалидизации.

СД характеризуется стойкой гипергликемией и другими метаболическими нарушениями, в частности дислипидемией. Повышенный уровень глюкозы в первую очередь поражает структуры, которые имеют ограниченную способность регулировать ее потребление — клетки сосудов, шванновские клетки, нейроны периферической и центральной нервной системы, провоцируя трудно излечимые осложнения — ретинопатию, нефропатию, артериальную гипертензию, нейропатию.

ДПН может проявляться в виде нескольких различных паттернов. Повреждение в первую очередь происходит в сенсорных нейронах, что приводит к позитивным симптомам (боли, парестезии) и неврологическому дефициту, который проявляется в виде потери чувствительности (онемение). Наиболее распространенным паттерном является дистальная симметричная полинейропатия, которая клинически



**Рис. 1.** Структурные и функциональные изменения при ДПН.

проявляется как нейропатия не только преимущественно стоп, но и рук, с градиентом тяжести от дистального к проксимальному направлениям.

За последние десятилетия накопились данные о патогенезе ДПН, описаны изменения в нейронах, глии, иммунных и сосудистых клетках в процессе развития СД, ведущие к потере функции периферических нервов (рис. 1) [7, 8]. Выявлены многие метаболические и сосудистые дезадаптивные реакции. В последнее время в центре внимания исследователей было взаимодействие с шванновскими и другими ненейрональными клетками, изучалась роль эндоплазматического ретикулаума, процессы нейродегенерации и митохондриальной дисфункции.

Гипергликемия и дислипидемия — ключевые факторы в развитии ДПН, вызывающие накопление токсичных метаболитов и митохондриальную дисфункцию, что, в свою очередь, инициирует метаболический и окислительный стресс, дегенерацию аксонов [9, 10]. Избыток глюкозы приводит к гиперактивности полиоловых и гексозаминовых путей, что способствует росту концентрации активных форм кислорода (ROS), и развитию воспаления, усугубляя повреждение митохондрий [7]. Гликирование многочисленных структурных и функциональных белков увеличивает производство конечных продуктов гликирования (AGE). Это влечет за собой изменение или потерю функции белка и взаимодействие с AGE-специфическим рецептором, модифицируется экспрессия генов, внутриклеточная передача сигналов, высвобождаются провоспалительные молекулы

и свободные радикалы [11]. Совсем недавно исследователи сосредоточили свое внимание на дислипидемии, опосредующей дополнительное воспаление и накопление ROS с продолжающимся и прогрессирующим повреждением нервов.

Микрососудистые изменения вызывают нарушение перфузии нервов, провоцируя гипоксию и потерю нервной функции [12]. У пациентов с диабетом наблюдается увеличение плотности эндоневральных капилляров, что может быть результатом ишемии нервов [13]. Кроме того, измененная биодоступность различных медиаторов, включая факторы роста инсулина, фактор роста эндотелия сосудов [14], а также газотрансмиттеров (например, NO, CO, H<sub>2</sub>S) [15], способствует развитию сосудистых заболеваний и нейропатии на фоне диабета.

### МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АЛК

Существуют определенные требования к медикаментозным средствам для лечения ДПН, сформулированные в 1998 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США: действие на патогенетические механизмы, уменьшение симптомов нейропатии, улучшение функции нерва, уменьшение риска гибели нервных волокон, отсутствие значительных побочных эффектов.

Среди препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом, наиболее изученной с подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях действием является АЛК, мощный

липофильный антиоксидант. При введении в организм АЛК восстанавливается из R(+) — изоформы до дигидролипоевой кислоты за счет нейтрализации супероксида — основного свободного радикала, ответственного за все негативные проявления окислительного стресса.

В экспериментальных работах Nagamatsu M и соавт. и Stevens MJ и соавт. получены достоверные данные, подтверждающие, что на фоне приема АЛК наблюдается [19, 20]:

- уменьшение выраженности окислительного стресса
- усиление активности антиоксидантных ферментов
- улучшение эндоневрального кровотока
- увеличение скорости проведения возбуждения по нерву

В клинических исследованиях Ворсеа V и соавт. и Строкова И. А. и соавт. с применением АЛК у пациентов с СД получены подтверждения [21, 22]:

- улучшения состояния системы микроциркуляции
- улучшения эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки
- уменьшения перекисного окисления липидов
- активации фактора транскрипции ядерного фактора κВ
- нормализации содержания оксида азота и стресс-белков

На основании результатов проведенных экспериментальных и клинических исследований механизма действия АЛК был сделан вывод, что АЛК действует на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования ДПН.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНЪЕКЦИОННЫХ ФОРМ АЛК ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Целью российского рандомизированного двойного слепого исследования SYDNEY было подтвердить оптимальную дозу АЛК 600 мг и максимально эффективный внутривенный путь введения препарата у пациентов с СД первого и второго типа с клинически проявленной ДПН. 120 больных были разделены на две группы — 600 мг АЛК в/в (n = 60) и плацебо (n = 60). Курс лечения составил 3 недели. Ежедневное тестирование по шкале TSS (Total Symptom Score — Общий счет симптомов) и шкале нейропатических нарушений в нижних конечностях (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs — NIS-LL) продемонстрировало эффективность внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг в отношении позитивной и негативной неврологической симптоматики у этой категории пациентов. Достоверное улучшение показателей по шкале TSS (стреляющая и жгучая боль, онемение во сне, покалывание) в группе АЛК по сравнению с исходным уровнем составило 5,7 балла, а в группе плацебо — 1,8 балла (p < 0,001) (рис. 2) [18].

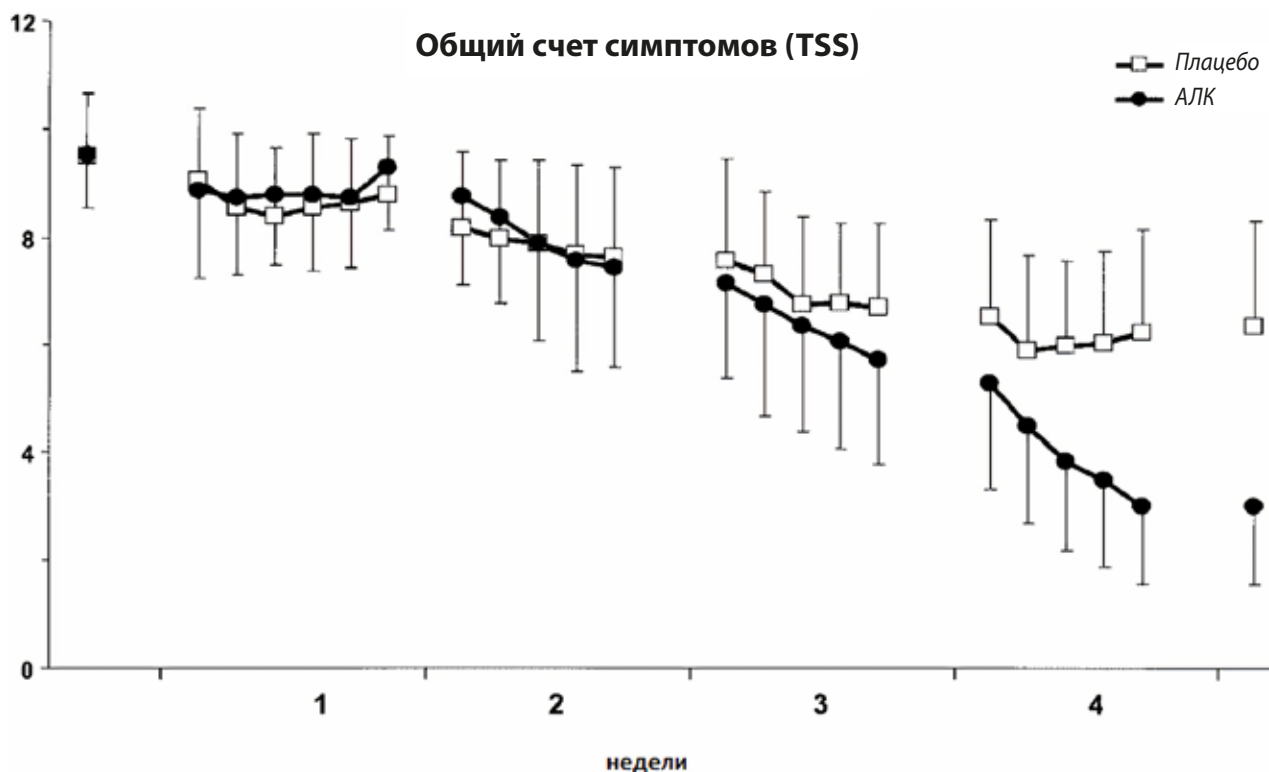
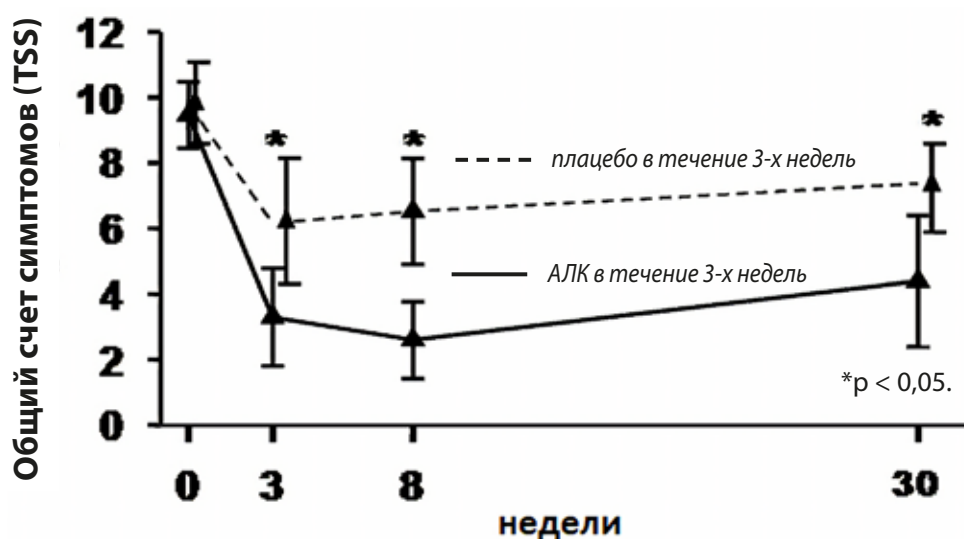


Рис. 2. Средние значения оценки неврологических симптомов.

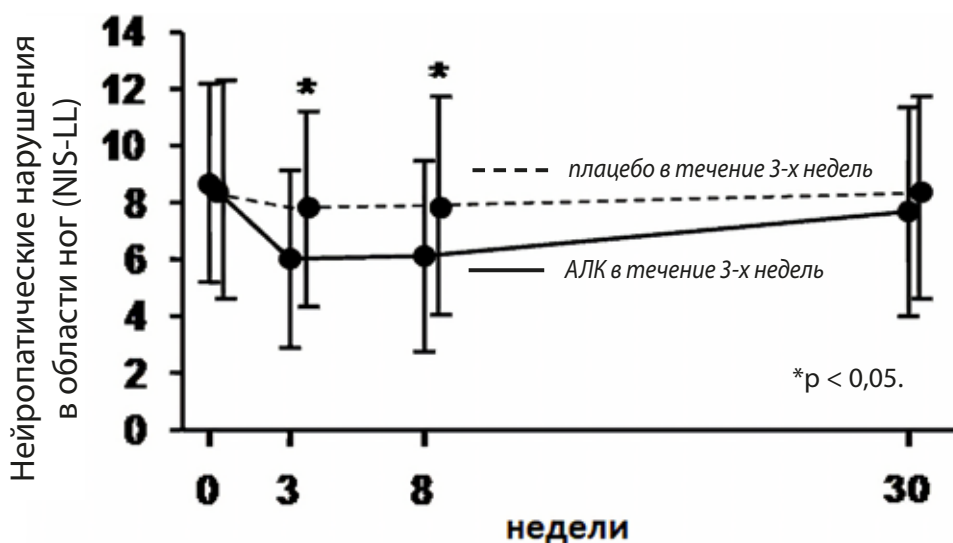
Результаты исследования SYDNEY подтвердили, что внутривенное введение АЛК в дозе 600 мг в день в течение 3-х недель улучшает нейропатические симптомы и неврологическую объективную симптоматику (неврологический дефицит) у пациентов с ДПН. Однако оставалось неизвестным, будет ли этот эффект сохраняться после окончания инфузионной терапии без дальнейшего лечения. В связи с этим, пациенты, завершившие участие в исследовании SYDNEY (n = 108), находились под наблюдением в течение 6 мес после окончания исследования для оценки долговременности клинического эффекта в группе АЛК по сравнению с плацебо [26].

Контрольные визиты были выполнены на 8 и 30 неделе — через 1 мес. и 6 мес. после завершения проекта. У пациентов в группе АЛК среднее значение TSS снизилось с  $9,46 \pm 1,01$  перед началом лечения до  $3,29 \pm 1,49$  баллов на 3 неделе наблюдения. На 8 и 30 неделе значения TSS составили  $2,60 \pm 1,18$  и  $4,39 \pm 2,01$  соответственно. Показатели в группе плацебо были лишены выраженной положительной динамики —  $9,78 \pm 1,23$ ,  $6,16 \pm 1,95$ ,  $6,52 \pm 1,61$ , и  $7,36 \pm 1,31$  баллов (рис. 3). Изменения по шкале NIS-LL по итогам наблюдений представлены на рис. 4.

Результаты наблюдения [26], проведенного после окончания исследования SYDNEY [18],



**Рис. 3.** Общий счет симптомов (TSS) в течение исследования SYDNEY (до начала лечения и на 3 неделе) и в течение периода наблюдения на 8 и 30 неделях без дальнейшего лечения.



**Рис. 4.** Показатели нейропатических нарушений в области ног (NIS-LL) в течение исследования SYDNEY (до начала лечения и на 3 неделе) и в течение периода наблюдения на 8 и 30 неделях без дальнейшего лечения.

продemonстрировали, что уменьшение основных нейропатических симптомов, связанных с ДПН, таких как боль, парестезия и онемение сохраняется в течение 6 мес после окончания стандартной 3-х недельной внутривенной терапии в группе АЛК по сравнению с пациентами группы плацебо. Это наблюдательное исследование стало первым, которое показало не только благоприятное влияние внутривенного введения АЛК на TSS, что было подтверждено результатами исследования SYDNEY [18], но и сохранение этого эффекта в течение 6 мес. без сопутствующей терапии. Необходимо обратить внимание на тот факт, что на 8 неделе у пациентов группы АЛК отмечалось дальнейшее снижение выраженности симптомов по шкале TSS по сравнению со значениями, отмеченными на 3 неделе, в то время как в группе плацебо этот показатель увеличился. Несмотря на то, что через 6 мес. в обеих группах (АЛК и плацебо) наблюдалось увеличение среднего значения шкалы TSS, разница в 3 балла между группами по этому показателю сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Особого внимания заслуживает тот факт, что процент уменьшения выраженности симптомов по шкале TSS с момента начала исследования к 30 неделе составил 54 % в группе АЛК по сравнению с 25 % в группе плацебо, что несомненно является клинически значимым, подтверждая долговременную эффективность внутривенного 3-х недельного курса АЛК в дозе 600 мг [26].

### ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ТРОМЕТАМОЛОВОЙ СОЛИ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ (ТИОКТОВОЙ) КИСЛОТЫ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ

В исследовании Rosak С. и соавт. [28] оценивалась местная переносимость трометамоловой соли (ТМС) АЛК по сравнению с этилендиаминовой солью (ЭДС) АЛК и плацебо при внутривенном введении у здоровых мужчин в возрасте от 18 до 43 лет. Каждой группе было назначено по 5 ежедневных инфузий продолжительностью около 31 минуты ТМС АЛК, ЭДС АЛК и плацебо. Фиксировалась частота и интенсивность местных объективных и субъективных нежелательных реакций, а также параметры общей непереносимости. Ни у одного исследуемого не было отмечено неблагоприятного системного воздействия. При рассмотрении местных побочных реакций инъекционная форма ЭДС АЛК достоверно уступала ( $p = 0,016$ ) ТМС АЛК. При применении ЭДС АЛК у 93,3 % участников исследования было зарегистрировано в совокупности 96 нежелательных побочных эффектов. Среди них преобладала боль во время инфузии и покраснение кожи (рис. 5). При назначении ТМС незначительная локальная побочная реакция отмечена у 53,3 % участников.

Результаты исследования Rosak С. и соавт. подтвердили благоприятный профиль безопасности тиоктовой кислоты для внутривенного введения в виде трометамоловой соли по сравнению с этилендиаминовой солью тиоктовой кислоты [28].

На сегодняшний день, единственный на российском рынке раствор тиоктовой кислоты для внутривенного введения в виде трометамоловой соли — **Тиоктацид®600 Т**.

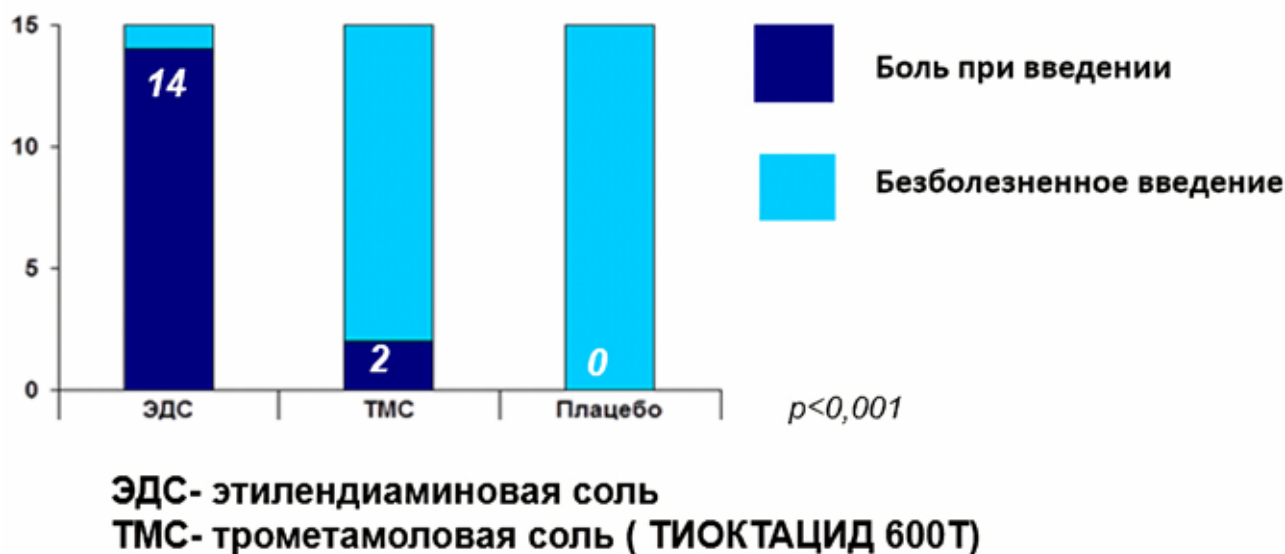


Рис. 5. Боль при в/в введении разных форм тиоктовой кислоты.



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ (ТИОКТОВОЙ) КИСЛОТЫ

Результаты исследования NATHAN (The Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy) [29] продемонстрировали эффективность и безопасность применения АЛК в течение 4 лет при диабетической дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии легкой и средней степени тяжести. 460 пациентов были рандомизированы в две группы — АЛК 600 мг *per os* (n = 233) и плацебо (n = 227). Длительный курс лечения составил 4 года. Первичной конечной точкой была оценка по шкале Neuropathy Impairment Score — нейропатические нарушения (NIS), NIS-LL и семь нейрофизиологических тестов. Вторичные критерии включали измерение нервной проводимости и количественные сенсорные тесты (QST).

Изменение первичной конечной точки по сравнению с исходным уровнем через 4 года не показало значимой разницы между группами лечения (p = 0,105). Тем не менее, в группе АЛК показатели NIS (p = 0,028), NIS-LL (p = 0,05) были достоверно лучше, чем в группе плацебо (рис. 6). На фоне терапии АЛК у большего числа пациентов отмечалось клинически значимое улучшение, и у меньшего числа пациентов отмечалось прогрессирование NIS (p = 0,013) и NIS-LL (p = 0,025). Показатели нервной проводимости и QST существенно не ухудшились при приеме плацебо. Общая оценка переносимости лечения не имела существенных различий между группами. Частота нежелательных явлений была несколько выше в группе АЛК (38,1 %), чем в группе плацебо (28,0 %).

Результаты проведенного исследования NATHAN позволили сделать вывод о том, что длительная терапия АЛК не оказала выраженного влияния на основную комбинированную конечную точку, но привела к клинически значимому улучшению и предотвращению прогрессирования нейропатических нарушений на фоне хорошей переносимости у пациентов с клиническими проявлениями ДПН [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота применяется в качестве антиоксидантного средства более 40 лет. На протяжении истории ее клинического применения назначено более миллиона доз пациентам с диабетической нейропатией различной степени тяжести на фоне сахарного диабета. Многочисленные исследования и многолетний опыт клинического применения альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты в виде *триметамоловой* соли у этой категории пациентов неизменно демонстрируют высокую эффективность в отношении всего комплекса симптомов диабетической нейропатии и благоприятный профиль безопасности. Важным в терапии диабетической нейропатии является возможность замедления прогрессирования заболевания и длительная терапия альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой показала возможность влиять на прогрессирование нейропатических нарушений, что делает эти препараты ключевыми в терапии данной группы пациентов.

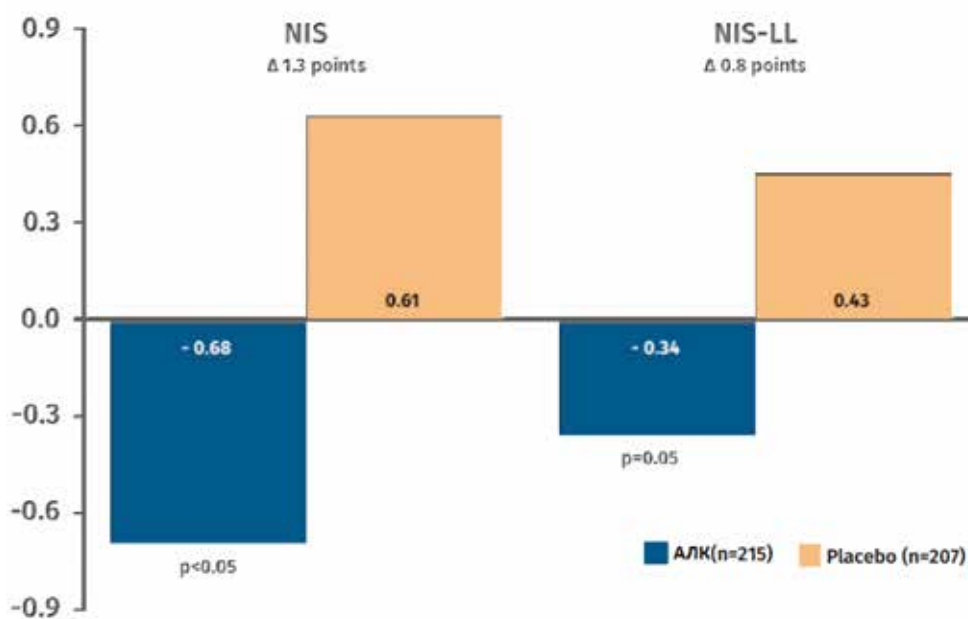


Рис. 6. Изменение нейропатических нарушений от исходного уровня.

**Литература**

1. Finnerup NB et al (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14:162–173.
2. Rosenberger DC et al (2020) Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)* Apr 127(4):589–624.
3. Loeser JD, Treede RD (2008) The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 137:473–477.
4. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, 152:2204–2205.
5. Alleman CJ, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, van Nooten FE (2015) Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: a review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* 109:215–225.
6. Sloan G et al (2018) A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 144:177–191.
7. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH (2017) New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron* 93:1296–1313.
8. Feldman EL et al (2019) Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 5:41.
9. Fernyhough P, McGavock J (2014) Mechanisms of disease: mitochondrial dysfunction in sensory neuropathy and other complications in diabetes. *Handb Clin Neurol* 126:353–377.
10. Fernyhough P (2015) Mitochondrial dysfunction in diabetic neuropathy: a series of unfortunate metabolic events. *Curr DiabRep* 15:89.
11. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS (2014) Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol* 18:1–14.
12. Tesfaye S, Selvarajah D, Gandhi R, Greig M, Shillo P, Fang F, Wilkinson ID (2016) Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging. *Pain* 157(Suppl 1):S72–80.
13. Thrainsdottir S et al (2003) Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man. *Diabetes* 52:2615–2622.
14. Schratzberger P et al (2001) Reversal of experimental diabetic neuropathy by VEGF gene transfer. *J Clin Invest* 107:1083–1092.
15. van den Born JC, Hammes HP, Grefrath W, van Goor H, Hillebrands JL (2016) Gasotransmitters in vascular complications of diabetes. *Diabetes* 65:331–345.
16. Rochette L, Ghibu S, Muresan A. et al. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. № 12. P. 1021–1027.
17. Строчков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А. Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. Вып. 32. Неврология и психиатрия. № 3. С. 40–46.
18. Ametov AS, Barinov A, Dyck et al. SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):770–6
19. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care.* 1995. Vol. 18. № 8. P. 1160–1167.
20. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes.* 2000. Vol. 49. № 6. P. 1006–1015.
21. Строчков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2000. Т. 130. № 10. С. 437–441.
22. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria // *Free Radic. Biol. Med.* 1999. Vol. 26. № 11–12. P. 1495–1500.
23. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.
24. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // *Treat. Endocrinol.* 2004. Vol. 3. № 3. P. 173–189.44.
25. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
26. Аметов А., Новосадова М., Баринов А., Самигуллин Р., Тритшлер Н. Долговременный эффект после 3-недельного курса внутривенного введения а-липоевой кислоты при диабетической полинейропатии с клиническими проявлениями. *Терапевтический архив.* - 2010. - № 12. - С.61.- 64. - С. 2010
27. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant a-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Med* 2004; 21: 114-121.
28. Rosak C., Ziegler D., Mehnert H., Schmidt K.-H., Reichel G., Tetzloff W., Hermann R., Ruus P., Tritschler H.-J., Ulrich H. Local tolerability of a-lipoic acid when administered intravenously. *Munchener Medizinische Wochenshaft.* 1994;10:142-146.
29. Ziegler D., Low Ph.A., Litchy W.J., Boulton A. J.M. et al. Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With a-Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy. The NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011 Sep; 34(9): 2054–2060.