

Особливості патогенезу та лікування діабетичної нейропатії (огляд літератури)

Н.В. Скрипник

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. В огляді літератури розглянуто патогенетичні механізми розвитку і прогресування проявів нейропатії у хворих на цукровий діабет. Обґрунтовано сучасні підходи медикаментозної корекції діабетичної нейропатії та її метаболічних порушень.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нейропатія, Вітаксон®.

Актуальність теми. Поширеність захворювання, інвалідизація хворих, висока смертність зробили цукровий діабет (ЦД) одним із пріоритетів національних систем охорони здоров'я усіх країн світу. Щороку у світі кількість хворих на ЦД збільшується на 7 млн осіб, реєструється близько 3 млн смертельних випадків, пов'язаних із діабетом, кожні 10 секунд від цієї хвороби помирає одна людина [1, 2]. Ураження нервової системи у хворих на ЦД – одне із найчастіших ускладнень (у 80-90% хворих на ЦД). Діабетична полінейропатія (ДПН) у хворих на ЦД 2-го типу має місце вже на момент діагностування діабету. Частота розвитку ДПН корелює з тривалістю, тяжкістю перебігу та ступенем компенсації ЦД. Ураження периферійної нервової системи значно погіршує якість життя хворих на ЦД внаслідок больового синдрому, слабкості в ногах, порушення координації, у решті решт, можливий розвиток синдрому діабетичної стопи, діабетичної остеоартропатії і ампутації нижніх кінцівок [3-5]. Ураження автономної нервової

системи – діабетична автономна нейропатія – є тяжким і частим ускладненням, яке спостерігається у 16,8-54,0% хворих на ЦД. Її існування не тільки істотно впливає на перебіг ЦД та інших його ускладнень – вона визнана самостійним незалежним фактором смертності, що у 2-10 разів зменшує виживання хворих на ЦД [3, 6].

Патогенетичні механізми діабетичної нейропатії. На сьогодні відомо, що ураження нервової системи при ЦД є результатом взаємодії метаболічних, судинних, дизимунних і генетичних чинників [7, 8]. За умов гіперглікемії глюкоза в нервових клітинах не може повною мірою включатися в процес гліколізу внаслідок часткового інгібування супероксидом одного із ферментів гліколізу гліцеральдегідфосфатдегідрогенази, тим самим «розвертаючи» перетворення всіх інших метаболітів (глюкози, фруктозо-6-фосфату, гліцеральдегід-3-фосфату) у напрямку альтернативних патологічних шляхів їх перетворення [9]. По-перше, це активація поліолового шляху з накопиченням сорбітолу в клітинах та порушенням обміну міоїнозиту. По-друге, іншим альтернативним шляхом утилізації глюкози при гіперглікемії є гексозаміновий шлях, який призводить до виснаження запасів

* адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна, e-mail: skrypnyknadiya@gmail.com

клітинного глутатіону. В умовах гіперглікемії в середині клітин-мішеней значно зростає синтез діацилгліцеролу, який є активатором класичних ізоформ ферменту протеїнкінази С ($-\beta$, $-\delta$, $-\alpha$) і редокс-сенситивного чинника транскрипції NF- κ B, що стимулює експресію прозапальних цитокінів, спричинюючи розвиток судинної дисфункції. При цьому знижується активність ендотеліальної NO-синтази, внаслідок чого зменшується синтез монооксиду нітрогену (NO), посилюється синтез вазоконстрикторної субстанції – ендотеліну-1. Окрім того, гіперглікемія призводить до активації перетворення гліцеральдегід-3-фосфату на трифосфатоксоальдегід, посилення процесів неферментативного і ферментативного глікування мембранних і цитоплазматичних білків з накопиченням кінцевих продуктів неферментативного глікування (КПНГ) [10]. Неферментативне глікування означає реакцію конденсації між глюкозою і аміногрупою білка. Мішенями глікування невральних протеїнів є компоненти периферійної нервової тканини: периневральна базальна мембрана, ендоневральні мікросудини, аксональний цитоскелет, мієлінові протеїни. Ендоневральна гіпоксія, зумовлена патологією мікроциркуляції, підвищує активність вільних радикалів, що призводить до тромбогенної трансформації ендотелію судинної стінки за допомогою активації чинника транскрипції NF- κ B і змінює структуру стінок капілярів, підсилюючи ендоневральну гіпоксію. І навпаки, причиною змін функції ендотеліальних клітин і експресії генів може вважатися оксидативний стрес [11]. В умовах гіперглікемії внаслідок перенавантаження циклу Кребса надлишком глюкози в електрон-транспортному ланцюгу утворюється велика кількість донаторів вільних електронів – НАД \cdot H та ФАД \cdot H, які передають ці електрони на молекули кисню з утворенням радикалів супероксиду, реактивних сполук кисню. Причиною блокади природного обміну глюкози є активація спеціальних полімераз, полі/АДФ-рибозил/полімераз, шляхом пригнічення активності гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, яка є ключовим ферментом гліколітичного каскаду, що виникає у відповідь на руйнування мітохондріальної ДНК супероксидом [12], а в результаті внаслідок гіперпродукції НАДФН-залежної оксидази виникає експресія понад 200 генів, більшість з яких регулюють процеси клітинного поділу, росту і диференціюван-

ня. Внаслідок цього процесу, що призводить до зниження НАД $^{+}$, відбувається уповільнення гліколізу, зменшення утворення АТФ і пригнічення транспорту електронів; це зумовлює розвиток гострої ендотеліальної дисфункції в уражених судинах. Саме тому оксидативний стрес, причиною розвитку якого при ЦД є утворення надлишку вільних радикалів з інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків та ДНК на тлі слабкості власної антиоксидантної системи, вважається фундаментальним механізмом у патогенезі усіх ускладнень діабету, включно з невропатією [8]. Оскільки частина антиоксидантів синтезується та активується печінкою, зокрема ферменти глутатіонової системи, супероксиддисмутаза, каталаза, трансферин, церулоплазмін [13], їх активність певною мірою залежить від функціонального стану гепатоцитів.

Сучасні методи лікування діабетичної нейропатії. Аналізуючи сучасні підходи до лікування ДПН у хворих на ЦД, слід виділити такі основні моменти. Терапія ДПН базується на принципах:

- 1) досягнення показника глікемії, максимально наближеного до нормоглікемії;
- 2) патогенетичне лікування, засноване на сучасних уявленнях про механізми формування ДПН;
- 3) симптоматична терапія, наприклад, застосування протибольових препаратів;
- 4) профілактика пізніх ускладнень і виключення, по можливості, чинників ризику їх розвитку.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на ЦД, Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.12 № 1118, Додатком до наказу МОЗ №574 від 05.08.2009 № 57408, метою лікування ДПН вважається покращення якості життя, нормалізація клінічних даних та параметрів параклінічних досліджень і сповільнення прогресування нейропатії [14].

Важливість хронічної гіперглікемії в патогенезі ускладнень ЦД підтверджено класичними міжнародними рандомізованими багаточетовими дослідженнями: UGDP (1971), UKPDS (1998), PROACTIVE (2004), DIGAMI 2 (2005), ACCORD (2008), VADT і ADVANSE (2008). Доцільність призначення адекватної цукрознижувальної терапії визначається її впливом на прогностично значущий показник – вміст глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}).

Необхідно прагнути досягнення цільових рівнів, що асоціюється з максимально позитивним ефектом терапії. Відповідно до останнього консенсусу ADA і EASD (2009), уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.12 № 1118) рівень HbA_{1c} не має перебільшувати 7%. Контроль вмісту HbA_{1c} слід проводити кожні 3 місяці до досягнення цільового рівня, надалі – кожні 6 місяців. Однак, лише нормалізація вуглеводного, ліпідного обмінів є явно недостатньою для попередження прогресування ДПН, хоча досягнення так званих «цільових цифр» HbA_{1c} , натщесерцевої і постпрандіальної глікемії, ліпідного спектру крові залишаються пріоритетним.

З урахуванням сучасних уявлень про механізми ураження нервів при діабетичній нейропатії розроблено багато патогенетично обґрунтованих методик лікування: призначення інгібіторів альдозредуктази – для блокування одного з альтернативних шляхів утилізації глюкози з накопиченням сорбітолу в клітині; аміногуанідинів – для зменшення глікування білків; інгібітора протеїнкінази C рубокситаурину; гамма-лінолевої кислоти – для нормалізації метаболізму есенціальних жирних кислот; вазодилаторів (інгібіторів АПФ або аналогів простагліцину) – для поліпшення інтраневрального кровотоку; використання факторів росту нерва для регенерації нервового волокна і відновлення аксонального транспорту; нейротрофічних середників – церебролізіну, актовегіну; антиоксидантів для зменшення проявів «оксидативного стресу»; призначення жиророзчинного вітаміну B_1 для поліпшення трофіки нервів [15-17]. Терапією майбутнього при ДПН вважають нейротрофічні фактори, фактори росту, генну терапію, імунотерапію, інгібітори полі(Адр-рибозо)полімерази і неімуносупресивні імунофільні ліганди.

Дослідження за оцінкою ефективності найбільш дієвого антиоксиданту, альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК), показали потенційні можливості препаратів цієї групи (клас ІІА, рівень доказовості В) [14]. З 1993 року по теперішній час із дотриманням вимог доказової медицини (рандомізовані подвійно сліпі плацебо-контрольовані дослідження) проведено вивчення ефективності застосування АЛК в декількох дослідженнях: DCCT (1995), ALADIN (1995.), UKPDS (1998),

ALADIN II (1999), ALADIN III (1999), SYDNEY (2003), ISLAND (2005), SYDNEY 2 (2006), NATHAN I (2007). Внаслідок наявності багатой доказової бази ефективності АЛК її включено до протоколів лікування ДПН [14].

Крім того, для терапії ДПН рекомендують бенфотіамін [14,18,19]. Діабет можна вважати тіамін-дефіцитним станом, якщо не абсолютним, то станом принаймні таким, при якому відносно збільшені вимоги щодо посиленого метаболізму глюкози в інсуліннезалежних тканинах, подібних до судинних стінок, які мають схильність до ускладнень [20, 21]. Застосування бенфотіаміну (клас ІІА, рівень доказовості В) [14], властивості якого відомі у світі з 1952 року, – метод лікування, який ґрунтується на патогенетичній концепції [6]. Адаже бенфотіамін, жиророзчинна сполука тіаміну, є коензимом, активатором транскетолази – ферменту, який здатний перенаправити фруктозо-6-фосфат і гліцеральдегід-3-фосфат з гліколізу на пентозофосфатний шлях, тим самим виключаючи цей потенційно руйнівний метаболізм з цитозолу, а також для активності ферментів піруватдегідрогенази і α -кетоглютаратдегідрогенази, які відіграють основну роль для внутрішньоклітинного метаболізму глюкози. Як відомо, коферментом транскетолази є тіаміндифосфат [22]. Активність транскетолази на тлі терапії бенфотіаміном підвищується на 250%, тоді як водорозчинним тіаміном – на 25% [13]. У дослідженні Hammes H.P. et al. (2003) доведено здатність бенфотіаміну одночасно блокувати три патологічні шляхи ураження нервових клітин при ЦД: шлях гіперпродукції КППГ, активації протеїнкінази C і гексозаміновий шлях утилізації глюкози [18]. Цей препарат впливає на першопричину ускладнень діабету – надлишок глюкози всередині клітини [21]. У дослідженні BEDIP-Study доведено ефективність бенфотіаміну за суб'єктивними показниками (зменшення болю), при цьому не відмічали змін вібраційної чутливості між групами хворих, які отримували ліки і плацебо впродовж 3 тижнів [23]. У дослідженні BENDIP (2008) очікувалось, що бенфотіамін покращить також об'єктивний статус за даними шкали НДР, або в крайньому разі сповільнить прогресування захворювання. Але для демонстрації сповільнення патологічного процесу тривалість лікування 6 тижнів була надто короткою, що зумовлює продовження досліджень із визна-

ченням ефективності терапії цим жиророзчинним середником [15].

Таким ефективним препаратом із патогенетично-обґрунтованим механізмом дії на ринку України є Вітаксон® виробництва ПАТ «Фармак» (Україна) – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, № 30, № 60. 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. Застосовують внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини. Рекомендована доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. У тяжких випадках ДПН і при гострому болю для швидкого підвищення рівня препарату в крові застосовують лікарську форму Вітаксону для парентерального введення. У подальшому для продовження лікування рекомендується приймати по 1 таблетці Вітаксону щоденно. Тривалість курсу лікування щонайменше – 1 місяць. Вітаксон® – розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах № 5, № 10 містить тіаміну гідрохлорид, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін; 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг, ціанокобаламіну 0,5 мг. Ін'єкційна форма Вітаксону містить лідокаїн, що у відповідній кількості забезпечує безболісне введення препарату. Препарат вводять повільно глибоко в м'яз. У тяжких випадках захворювання і при гострому болю для швидкого підвищення рівня препарату в крові призначають по 2 мл розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу. Після стихання загострення та при легких формах захворювання призначають по 2 мл 2-3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця.

Нейротропні вітаміни групи В чинять сприятливу дію на запальні та дегенеративні захворювання нервів і рухового апарату. Вони застосовуються для усунення дефіцитних станів, а у великих дозах мають анальгетичні властивості, сприяють покращанню кровообігу та нормалізують роботу нервової системи і процес кровотворення.

Вітамін В₁ (тіаміну гідрохлорид) є дуже важливою активною речовиною. В організмі вітамін В₁ фосфорилується з утворенням біологічно активних тіаміндифосфату (кокарбоксілаза) і тіамінтрифосфату. Вітамін В₁ є інгібітором ацетилхолінестерази, сприяє покращанню проведення в синапсі, знижує токсичну дію глюкози, покращує кровопостачання нервів шляхом нормалізації ендотеліальної дисфункції, усуває ацидоз, викликаний накопиченням піровиноградної та молочної кис-

лот, які знижують поріг больової чутливості; сприяє регенерації нервів завдяки підтриманню аксоплазматичного транспорту в нейронах внаслідок посилення енергозабезпечення у формі АТФ; зменшує перекисне окиснення ліпідів. У його складі є атоми азоту, тому він має гангліоблокуючі властивості, що тамують біль.

Вітамін В₆ (піридоксин) – кофактор, що регулює білковий та азотистий обмін, попереджує накопичення аміаку, нормалізує порушений синтез нейромедіаторів (серотоніну, норадреналіну, ГАМК, гістаміну, допаміну, тираміну), активує спінальні низхідні гальмівні серотонінергічні шляхи (антиноцицептивної системи), підвищує поріг больової чутливості, підтримує синтез транспортних білків в аксонах, сприяючи регенерації нервів.

Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін) необхідний для процесів клітинного метаболізму. Він впливає на функцію кровотворення (зовнішній протианемічний фактор), бере участь в утворенні холіну, метіоніну, креатиніну, нуклеїнових кислот, має знеболювальну дію. Має анаболічну дію (є фактором росту – регенерує тканини), забезпечує доставку жирних кислот для мембран і мієлінової оболонки, зменшує болі, зменшує виділення збуджуючого медіатора глутамата в нервових терміналях ЦНС, знижує вміст холестерину і гомоцистеїну в крові.

Таким чином, ДПН вважається досить важким ускладненням ЦД, зважаючи на її неухильне прогресування, часто практично незворотні клінічні прояви, супроводжуваний больовий синдром, що погіршує якість життя пацієнта, призводячи до порушення ходи, координації та, у частині випадків, ампутації нижніх кінцівок, ураження вегетативної нервової системи. Вирішення цієї проблеми вимагає адекватного, своєчасного та інтенсивного лікування.

Література

1. Тронько М.Д. Аналіз пріоритети, шляхи виконання державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009-2013 роки. Доповідь на I конгресі Асоціації ендокринологів України «Новітні технології в діабетології» // Здоров'я України. 2010, №18 (247), 42-43.
2. Bansal V., Kalita J., Misra U.K. Diabetic Neuropathy // Postgrad. Med. Journ. 2006, 82, 95-100.
3. Маньковский Б.Н. Клинические проявления и подходы к терапии периферической сенсорной диабетической нейропатии // Ліки України. 2009, №2 (128), 63-66.

4. Про затвердження державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009-2013 роки»: постанова КМУ від 19 серпня 2009 р. № 877 // Офіційний вісник України. 2009. № 64. 32.
5. Powell E. Metabolic factors and NAFLD as co-factors in other liver diseases // Liver and Metabolic Syndrome: abstract Falk liver conferens. (Part II), Hannover, Germany, 17-18 October, 2009. Hannover, 2009, 27.
6. Ziegler D., Bierhaus A. Treatment of diabetic neuropathy // Dtsch Med. Wochenschr. 2007, 132, 1043-1047.
7. Ryden L., Standl E., Bartnik M. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and of the European association for the study of diabetes (EASD) // Eur. Heart. J. 2007, 28, N1, 88-136.
8. Tahrani A.A., Askwith T., Stevens M.J. Emerging drugs for diabetic neuropathy // Expert. Opin. Emerg. Drugs. 2010, 15, N4, 661-683.
9. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 496 с.
10. Ahmed N., Thornalley P.J. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета // Российский медицинский журн. 2009, 17, № 9, 642.
11. Marjania A., Veghari G., Badeleh M.T. Serum lipid peroxidation and leptin levels in male and female type 2 diabetic patients in Gorgan (South East of Caspian Sea) // Iran. J. Chin. Clin. Med. 2010, 5, 26-35.
12. Figueroa-Romero C., Sadidi M., Feldman E.L. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2008, 9, N4, 301-314.
13. Habib A.A., Brannagan T.H. Therapeutic strategies for diabetic neuropathy // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010, 10, N2, 92-100.
14. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.12 № 1118. Додаток до наказу МОЗ №574 від 05.08.2009. № 574024.
15. Strake H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. 2008, 116, N10, 600-605.
16. Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // Diabetologia. 2007, 50, 2164-2170.
17. Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Ahmed N. et al. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high dose thiamine and benfotiamine // Diabetes. 2003, 52, 2110-2120.
18. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nat. Med. 2003, 9, 294-299.
19. Stirban A., Negrean M., Stratmann B. et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes // Diabet Care. 2006, 29, 2064-2071.
20. Воробьева А.А. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения // Русский медицинский журнал. 2009, 17, № 11, 23-25.
21. Beltramo E., Berrone E., Tarallo S., Porta M. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications // J. Acta Diabetologica. 2008, 45, N3, 131-141.
22. Корпачев В., Гуріна Н. Діабетична невропатія: патогенетична терапія метаболічних порушень бенфотіаміном // Ліки України. 2005, №4, 53-56.
23. Haupt E., Ledermann H., Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy - a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study) // Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. 2005, 43, N2, 71-77.

Особенности патогенеза и лечения диабетической нейропатии (обзор литературы)

Н.В. Скрипник

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Резюме. В обзоре литературы рассмотрены патогенетические механизмы развития и прогрессирования проявлений нейропатии у больных сахарным диабетом. Обоснованы современные подходы медикаментозной коррекции диабетической нейропатии и ее метаболических нарушений.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, Витаксон®.

Features of the pathogenesis and treatment of diabetic neuropathy (literature review)

N.V. Skrypnyk

Ivano-Frankivsk National Medical University

Summary. The pathogenetic mechanisms of development and progression of neuropathy in patients with diabetes mellitus are represented in the review. The modern approaches pharmacological therapy of diabetic neuropathy and its metabolic disorders are substantiated.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, vitaxon.

(Надійшла 26.02.2013)