

Лікування нейропатії при цукровому діабеті: погляд невролога

Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем практично в усіх країнах світу. Поширеність ЦД у світовій популяції становить 6-7% і має тенденцію до зростання. Від цього захворювання страждає кожна 9-та людина, із них 15-20% – діти.

Нервова й ендокринна системи в своєму функціонуванні в організмі людини тісно взаємопов'язані. Тож цілком закономірно, що нервова система втягується в патологічний процес за більшості ендокринних захворювань. При ЦД найуразливішим є її периферичний відділ. Головний мозок частіше страждає опосередковано внаслідок судинної недостатності, зумовленої порушеннями метаболізму вуглеводів. Ураження периферичної нервової системи (ПНС) у хворих на ЦД трапляється, за різними даними, у 50-90% випадків і проявляється у вигляді діабетичної нейропатії або полінейропатії.

Нейропатії – ускладнення діабету, частота яких корелює з тривалістю захворювання. Захворюваність на діабетичну нейропатію (ДН) збільшується з віком і тривалістю ЦД. Для ЦД характерне множинне ураження периферичних нервів, але в деяких випадках може розвиватися діабетична мононейропатія, за якої вражаються всі види нервових волокон: рухові, чутливі, вегетативні.

Залежно від поширеності ураження ПНС виділяють дві групи ДН:

- дифузні/симетричні полінейропатії (сенсорні, моторні й вегетативні);
- фокальні (мультифокальні)/асиметричні нейропатії (мононейропатії, множинні мононейропатії, плексопатії, радикулопатії та краніальні нейропатії).

Незалежними чинниками ризику розвитку цього серйозного ускладнення ЦД є незадовільний контроль рівня глікемії, підвищений вміст ліпідів у крові й ожиріння.

Патогенез розвитку нейропатії досить складний і досконало не вивчений. На думку Р.І. Оатс (1997), основними факторами ризику розвитку нейропатії при ЦД 1 типу є рівень гіперглікемії, тривалість захворювання, вік пацієнта; при ЦД 2 типу – артеріальна гіпертензія і порушення обміну ліпідів. Ураження нервової системи при ЦД є результатом взаємодії метаболічних, судинних, дієтичних та генетичних чинників.

Основною ланкою патогенезу розвитку нейропатії є гіперглікемія. Підвищення рівня глюкози призводить до декількох значимих наслідків:

- активується поліоловий шлях утилізації глюкози, який призводить до накопичення сорбітолу й виснаження запасів міоїнозиту, що сприяє зниженню активності натрійкалієвої аденозинтрифосфатази (АТФ-ази);
- порушується функція мікрокапілярів ендоневрію з виникненням їх гіпоксії внаслідок інактивації оксиду азоту;
- накопичуються кінцеві продукти посиленого глікозилювання, які, зв'язуючись зі специфічними рецепторами нейронів, викликають оксидативний стрес і сприяють накопиченню нуклеарного фактора каппаВ (НФкВ) (Перцева Н.О., Данилова А.В., Пастарус Л.Н., 2012).

Гіперглікемія викликає нейрональне пошкодження внаслідок внутрішньоклітинного підвищення рівня глюкози з надлишковим метаболізмом (з активацією поліолового шляху утилізації глюкози під дією альдоредактизи) і накопиченням токсичних продуктів (сорбітолу, фруктози), підвищенням

внутрішньоклітинного осмотичного тиску, набряком нейронів. При цьому вражаються периневральна базальна мембрана, ендоневральні мікросудини, аксональний цитоскелет, мієлінові проєкти нервової тканини.

Усі зазначені патологічні процеси призводять до ішемії та активації перекисного окиснення ліпідів. Унаслідок гіперглікемії зменшується утворення оксиду азоту, що, у свою чергу, призводить до порушення тонусу судин, зменшення кровотоку в нервових волокнах і гіпоксії ендоневрію. При нестачі кисню нервові волокна можуть функціонувати завдяки анаеробному гліколізу. Реалізація цього процесу призводить до активації поліолового шляху, що сприяє збільшенню концентрації сорбітолу й зниженню рівня міоїнозиту.

Сорбітол сам по собі не є нейротоксичним, отже, його акумуляція не розглядається як провідна ланка в патогенезі нейропатії, проте паралельне зменшення концентрації міоїнозиту безпосередньо пов'язане з виникненням нейропатії. Яким саме чином активація поліолового шляху впливає на рівень міоїнозиту, до кінця не з'ясовано, але відомо, що гіперглікемія може зменшувати вміст міоїнозиту в нервовій тканині, оскільки підвищений рівень глюкози повністю перешкоджає його захвату периферичними нервовими волокнами, блокуючи як осмотичний, так і неосмотичний шлях надходження.

Оксидативний стрес, викликаний гіперглікемією, індукує запрограмовану загибель клітин, що сприяє розвитку ДН. Оксидативний стрес, причиною розвитку якого при ЦД є утворення надлишку вільних радикалів з інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків та ДНК на фоні слабкості власної антиоксидантної системи, вважається фундаментальним механізмом у патогенезі всіх ускладнень ЦД, включаючи нейропатію.

Унаслідок метаболічних порушень та змін у судинах, які кровопостачають нерви, відбувається сегментарна демієлінізація, атрофія та дегенерація аксонів, атрофія нейронів передніх рогів і міжхребцевих вузлів; з'являються також ознаки регенерації нервів та змін у судинах, які кровопостачають нерви.

Діагностика нейропатії

Враховуючи швидке ураження ПНС з моменту розвитку ЦД, діагностика таких ускладнень має бути комплексною. Дослідження для діагностики ДН у хворих на ЦД 1 типу проводять через 1 рік після дебюту ЦД, у хворих на ЦД 2 типу – з моменту діагностування ЦД.

Діагностика ДН базується насамперед на клінічних даних, анамнезі, характерних скаргах, поліневротичному типі чутливо-рухових розладів.

Діагностичними критеріями діабетичної полінейропатії (Dyck P.B., Dyck P.J., 1999) є:

- наявність ЦД;
- тривала хронічна гіперглікемія;
- наявність дистальної симетричної сенсомоторної полінейропатії;
- виключення інших причин сенсомоторної полінейропатії;

- діабетична ретино- або нефропатія, близькі за тяжкістю до полінейропатії.

Симптоматика діабетичної полінейропатії є досить типовою:

- біль, печіння, оніміння, парестезії;
- неврологічний дефіцит (негативна нейропатична симптоматика);
- порушення чутливості всіх модальностей;
- зниження або відсутність ахіллового й колінного рефлексів;
- електроміографія – амплітуда, латенція, швидкість проведення збудження при стимуляції соматичних нервів, викликані шкірні симпатичні потенціали;
- електрокардіографія – інтервали R-R у спокої, при глибокому диханні, ортостатичній пробі.

Відповідно до протоколів надання медичної допомоги хворим з ДН наведений перелік обов'язкових досліджень для її діагностики (наказ МОЗ України від 22.05.2009 р. № 356, додаток до наказу МОЗ України від 05.08.2009 р. № 574).

Перелік обов'язкових досліджень для діагностики ДН:

1. Огляд ніг для виявлення сухості шкіри, гіперкератозу, мозолів, інфікованих уражень шкіри, порушеного стану нігтів.
2. Оцінка сухожильних рефлексів (колінного, ахіллового).
3. Оцінка тактильної чутливості (монофіламентом).
4. Оцінка больової чутливості (тупим кінцем голки).
5. Оцінка температурної чутливості.
6. Оцінка пропріоцептивної чутливості (сенситивна атаксія – нестійкість у позі Ромберга).
7. Визначення вібраційної чутливості (градуированим камертоном).
8. Ортостатична проба (зниження артеріального тиску >30 мм рт. ст. при зміні положення з горизонтального на вертикальне).

Перелік додаткових досліджень:

1. Електроміографія;
2. Проба Вальсальви;
3. Тест глибокого дихання;
4. Тест коефіцієнта 30:15;
5. Ультразвукове дослідження сечового міхура або радіоізотопна цистографія з визначенням об'єму залишкової сечі, урофлоуметрія.
6. Рентгеноскопія шлунка до та через 60 і 120 хв після його заповнення рентгенконтрастною речовиною.
7. Ультразвукова холецистографія натще та протягом 60 хв після жовчогінного сніданку.

Для діагностики діабетичної полінейропатії також використовують спеціально розроблені шкали. За шкалою TSS (Total Symptom Score) аналізують такі симптоми (табл.): біль, печіння,



О.Д. Шимків

парестезії, оніміння. При цьому оцінка скарг проводиться тільки протягом останніх 24 годин. Біль має бути тільки гострим (пронизує, «стріляє», «смикає», «як удар електричним струмом»). Хворий сам вирішує, як відповісти на питання про інтенсивність сенсорного симптому. Також самостійно пацієнт оцінює частоту сенсорних відчуттів. У разі якщо він не може цього зробити, проводять оцінку частоти протягом доби: 1-3 рази – рідко, >3 разів – часто; при виникненні одного епізоду сенсорного відчуття орієнтуються на його тривалість: до 30 хв – рідко, від 30 хв до 3 год – часто, понад 3 год – постійно.

Використовують шкалу NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb – Шкала неврологічного дефіциту в ногах), за якою оцінюють:

1. М'язову силу:
 - згинання стегна;
 - розгинання стегна;
 - згинання коліна;
 - розгинання коліна;
 - згинання гомілковостопного суглоба;
 - розгинання гомілковостопного суглоба;
 - розгинання пальців стопи;
 - згинання пальців стопи.
2. Рефлекси:
 - колінний;
 - ахілловий.
3. Чутливість (великий палець – термінальна фаланга):
 - тактильна;
 - больова;
 - вібраційна;
 - м'язово-суглобове відчуття.

Аналізують суму балів, отриману при дослідженні симптомів з обох боків (права сторона + ліва сторона = сума).

М'язову силу оцінюють у положенні хворого сидячи (за сумнівів в оцінці – лежачи) наступним чином: 0 балів – норма; 1 бал – зниження сили на 25%; 2 бали – зниження сили на 50%; 3 бали – зниження сили на 75% (3,25 – рух із розвитком зусилля; 3,5 – рух без розвитку зусилля; 3,75 – скорочення м'язів без руху); 4 бали – параліч.

Колінні рефлекси оцінюють у положенні сидячи (за сумнівів в оцінці – із застосуванням прийому Ендрасика), ахіллові рефлекси – у положенні хворого стоячи на колінах на стільці (за сумнівів – у положенні лежачи на животі): 0 балів – норма; 1 бал – зниження; 2 бали – відсутність рефлексів.

Чутливість досліджують на 1-й фаланзі великого пальця стопи при закритих очах хворого за допомогою спеціальних

Таблиця. Шкала TSS								
Відчуття	Відсутне	Тяжкість			Частота			Реальний бал
		Слабка	Середня	Сильна	Рідко	Часто	Постійно	
Ріжучий біль	0	1	2	3	0	0,33	0,66	
Печіння	0	1	2	3	0	0,33	0,66	
Парестезії	0	1	2	3	0	0,33	0,66	
Оніміння	0	1	2	3	0	0,33	0,66	
Загальний бал								

інструментів: 0 балів — норма; 1 бал — зниження чутливості; 2 бали — відсутність чутливості.

Є характерні вікові зміни (Dyck P.J., Thomas P.K., 1999), які необхідно враховувати при оцінці стану хворого за шкалою NIS-LL:

1. Пацієнти мають бути здатні ходити на носках і п'ятах до 75 років.

2. Нemoжливiсть встати з положення наповчiпки з 60 років не вважається порушенням.

3. У віці 50-69 років зниження ахіллового рефлексу вважається нормою, а його відсутність оцінюється в 1 бал. Із 70 років відсутність рефлексу вважається нормою.

4. До 50 років норма вібраційної чутливості — 7 балів, після — 6 балів.

Поширеність больових форм діабетичної полінейропатії нижніх кінцівок коливається від 16,2 до 26,4% (Chanetal A.W., 1990; Данилов А.Б., 2006; Davis M. et al., 2006; Schmader K., 2002).

Лікування ДН

Враховуючи особливості розвитку ЦД та його ускладнень, для досягнення компенсації необхідний комплексний підхід до терапії з урахуванням усіх ланок патогенезу. Основними напрямками лікування є:

- нормалізація обміну глюкози;
- нормалізація ліпідного обміну;
- адекватна регідратація;
- корекція метаболічного ацидозу;
- відновлення нормального поза-і внутрішньоклітинного електролітного складу;

- поліпшення гемодинаміки з метою компенсації порушеного кровообігу й адекватного забезпечення тканин енергетичними субстратами та киснем, адже першою умовою для розвитку енергодефіциту є недостатня оксигенація нейронів;

- захист нейронів від ішемії, збереження їх структури, цілісності й функціональної активності;

- виявлення та усунення провокуючих факторів, що викликають і підтримують декомпенсацію ЦД (Дзяк Л.А., Зозуля О.А., 2008).

Згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим з ДН (наказ МОЗ України від 22.05.2009 р. № 356, додаток до наказу МОЗ України від 05.08.2009 р. № 574) рекомендуються такі заходи:

1. Компенсація ЦД (рівень глікозильованого гемоглобіну в крові — $HbA_{1c} < 7,0\%$) (клас І, рівень доказовості А).

2. Сірковмісні препарати: α -ліпоева (тіоктова) кислота (АЛК), унітіол, тіосульфат натрію (клас ІІА, рівень доказовості В).

3. Комплекс вітамінів групи В (клас ІІА, рівень доказовості В).

4. Симптоматична терапія больового синдрому і судом (габапентин, нестероїдні протизапальні препарати, анагетики, трициклічні антидепресанти, протисудомні та ін.) (клас ІІА, рівень доказовості В).

5. Судинорозширювальні засоби (клас ІІВ, рівень доказовості С).

6. Фізіотерапевтичне лікування.

7. Лікувальна фізкультура.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і Всесвітня федерація діабету рекомендують підтримувати жорстку компенсацію вуглеводного обміну, при якій цільовий рівень HbA_{1c} у крові становив $\leq 6,5\%$ (вважаючи за норму 6,0%) (клас І, рівень доказовості В) (наказ МОЗ України від 22.05.2009 р. № 356). Такі жорсткі рекомендації щодо контролю вуглеводного обміну є наслідком проведеного Британського проспективного дослідження цукрового діабету (UKPDS), результати якого чітко свідчать про те, що в разі зниження рівня HbA_{1c} на 1% летальність при ЦД 2 типу знижується на 21%, ризик розвитку мікросудинних ускладнень — на 37%, інфаркту міокарда — на 14% (Holleman F., Gale E.A.M.).

Важливу роль у лікуванні ДН відіграють препарати АЛК. Унікальність АЛК як антиоксиданта зумовлена її здатністю:

- безпосередньо здійснювати елімінацію вільних радикалів;

- брати участь у регенерації ендogenous антиоксидантів (глутатіон, вітаміни Е і С);

- пригнічувати утворення вільних радикалів завдяки металохелатній активності.

АЛК має ще одну додаткову властивість: вона стимулює утворення фактора росту нервової тканини й сприяє регенерації нервових волокон, позитивно впливає на рухові волокна й захищає периферичні чутливі волокна від ішемії.

Лікування розпочинають із введення препарату внутрішньовенно/крапельно у разовій дозі 600 мг упродовж 14-15 днів, надалі застосовують таблетовані форми АЛК у дозі 600 мг зранку натще 2 місяці.

Вагомий вплив на патогенетичні механізми розвитку нейропатії має лікування вітамінами групи В. 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 анагетичні властивості, сприяють покращенню кровообігу та нормалізують роботу нервової системи й процес кровотворення. Вітамін B_1 (тіаміну хлорид) є дуже важливою активною речовиною. В організмі вітамін B_1 фосфорилується з утворенням біологічно активних тіаміндіфосфату (кокарбоксілаза) та тіамінтрифосфату. Тіаміндіфосфат як ко-ензим бере участь у важливих ланках вуглеводного обміну, які мають вирішальне значення для трофіки нервової тканини, впливають на проведення нервового імпульсу в синапсах. Тіамін впливає на процеси регенерації пошкоджених нервових волокон, бере участь у забезпеченні енергетичних процесів у нервових клітинах, підтримує синтез транспортних білків і має антиоксидантний ефект. За недостатності вітаміну B_1 у тканинах відбувається накопичення метаболітів, насамперед молочної та піровиноградної кислот, що призводить до різного роду патологічних станів і розладів діяльності нервової системи. Вітамін B_6 (піридоксин) у своїй фосфорильованій формі (піридоксаль-5'-фосфат, P5P) є ко-ензимом ряду ферментів, які взаємодіють у загальному неокисному метаболізмі амінокислот. Шляхом декарбоксілювання піридоксальфосфат (вітамін B_6) бере участь в утворенні фізіологічно активних амінів (наприклад, адреналіну, гістаміну, серотоніну, допаміну, тираміну) шляхом трансамінування — в анаболічних і катаболічних процесах обміну, а також у різних процесах розщеплення і синтезу амінокислот, синтезі сфінгозину — структурного елементу мембрани нервових волокон. Вітамін B_6 діє на чотирьох різних ділянках метаболізму триптофану. У межах синтезу гемоглобіну вітамін B_6 каталізує утворення α -аміно- β -кетoadинінової кислоти. Вітамін B_{12} (ціанокобаламін) необхідний для процесів клітинного метаболізму. Він впливає на функцію кровотворення (зовнішній протіанемічний фактор), бере участь в утворенні холіну, метіоніну, креатиніну, нуклеїнових кислот, чинить знеболювальну дію, впливає на процеси в нервовій системі, активує ресинтез мієліну (Скрипник Н.В., Гриб В.А., Дідушко О.М., 2012). У дозі 200 мкг на добу має виражений анагетичний ефект, якщо вогнище запалення знаходиться в периферичній нервовій системі (тобто при ураженні нейрона).

Одним із препаратів, який містить оптимальну комбінацію вітамінів групи В, є препарат ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (Україна) — Нейромакс®. Препарат випускається в таблетованій (комбінація вітамінів B_1

та B_6) та ін'єкційній (комбінація вітамінів B_1 , B_6 , B_{12} у дозі 2,0 мл) формах і має оптимальне співвідношення «ціна — якість».

У ході досліджень у відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ) було встановлено, що препарат Нейромакс® є ефективним і безпечним засобом у комплексному лікуванні ДН у дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу. Його застосування у комплексній терапії сприяє швидкому поліпшенню загального стану пацієнтів, нормалізації показників вегетативної регуляції, ефективно знижує прояви іритативно-больового синдрому, що супроводжується зникненням або послабленням болю, сприяє відновленню больової, температурної, тактильної та вібраційної чутливості, а також є дієвим засобом профілактики синдрому діабетичної стопи (Самсон О.Я., Спринчук Н.А., Большова О.В., 2013).

Показаннями до застосування препарату Нейромакс® є неврологічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), корінцевий синдром, ретробульбарний неврит, ураження лицьового нерва. Оскільки препарат містить лідокаїн, то перед його застосуванням обов'язковим є проведення шкірної проби на підвищену індивідуальну чутливість до препарату, про яку свідчить набряк та почервоніння місця ін'єкції. У тяжких (гострих) випадках лікування слід розпочинати з 2 мл розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу до зняття гострих симптомів. Для продовження лікування призначати по 2 мл (1 ін'єкцію) 2-3 рази на тиждень. Курс лікування — не менше 1 місяця. Для підтримання або продовження терапевтичного курсу ін'єкцій або для

профілактики рецидиву рекомендується препарат Нейромакс® у дозі 1 таблетка на добу. В індивідуальних випадках дозу підвищують і застосовують по 1 таблетці 3 рази на добу. Таблетки слід приймати цілими, запиваючи водою, після прийому їжі. Тривалість курсу лікування лікар визначає індивідуально в кожному випадку. Після максимального періоду лікування (4 тижні) приймається рішення щодо коригування та зниження доз препарату.

На окрему увагу заслуговує корекція больового синдрому. Зазвичай послідовно або одночасно використовують антиконвульсанти (прегабалін у дозі 150-600 мг/добу, габапентин у дозі 900-3600 мг/добу, карбамазепін у дозі 600-1200 мг/добу, препарати вальпроєвої кислоти) й антидепресанти (трициклічні антидепресанти й антидепресанти подвійної дії — дулоксетин у дозі 60 мг 1 раз на добу, венлафаксин у дозі 75 мг/добу).

Фізіотерапевтичне лікування ДН включає в себе акупунктуру, лазерну та магнітотерапію, дарсонвізацію, електростимуляцію нервів. Важливу роль у терапії відведено лікувальній фізкультурі, яка допомагає зняти тонус м'язів нижніх кінцівок, нормалізувати відтік рідини й запобігти їх набряклості.

Критеріями ефективності лікування ДН є суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення.

Таким чином, діагностика ДН має бути максимально ранньою, а лікування — максимально комплексним, спрямованим не тільки на усунення існуючих змін, а й на профілактику можливих ускладнень. У набір засобів лікування ДН на сучасному етапі обов'язково потрібно включати комплекс вітамінів групи В, наприклад — препарат Нейромакс®.



МАКСИМАЛЬНИЙ ЗАХИСТ ВАШИХ НЕРВІВ

B_1 B_6 B_{12}

НЕЙРОМАКС
Нормалізує роботу нервової системи

Розчин для ін'єкцій
5 ампул по 2 мл
10 ампул по 2 мл
№ UA/114530/0101 Наказ №1214 від 04.10.2017

НЕЙРОМАКС
Нормалізує роботу нервової системи

Таблетки, вкриті оболонкою
№ 10х3, № 10х6
№ UA/14386/01/01 Наказ №478 від 27.04.2017

- Нормалізує роботу нервової системи
- Зменшує больовий синдром при невралгіях
- Нормалізує вуглеводний обмін у клітинах нервової тканини
- Покращує трофіку нервової тканини та сприяє регенерації пошкоджених нервових волокон у пацієнтів з діабетичною нейропатією!

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

НЕЙРОМАКС® 1 мл розчину містить піридоксин гідрохлориду 50 мг, тіаміну гідрохлориду 50 мг, цианокобаламіну 0,5 мг. 1 таблетка містить піридоксин гідрохлориду 100 мг, бенфотіоніну 100 мг. Фармацевтична компанія «Здоров'я» (Україна) є виробником препаратів Нейромакс®. Препарати вітамінів В1 у комбінації з вітаміном В6 та вітаміном В12. Код АТХ А10 В. Показання: Неврологічне захворювання раннього походження: неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), посттравматична, ретробульбарний неврит, ураження лицьового нерва. Протипоказання: Підвищена чутливість до компонентів препарату; гострі порушення серцевої провідності; гостра форма декомпенсованого серцевого недостатності; Вітамін В12 протипоказано застосовувати при хронічній серцевої недостатності (II-III ступені), синдром слабкості синусового вузла, синдром Вольфа-Паркінсона-Вейба, синдром Адамса-Ріса, синдром Едмондса-Хеллера (AV блокада II і III ступені), гіперемія, токсичне ураження функції печінки, порфірія, мієломи. Спосіб застосування та дози: Для внутрішньом'язового введення. Таблетки застосовують після їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини. Рекомендована доза становить 1 таблетку на добу. В тяжких випадках дозу підвищують до 2 таблеток на добу. Таблетки слід приймати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини. Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально в кожному випадку. Після максимального періоду лікування (4 тижні) приймається рішення щодо коригування та зниження доз препарату. За повною інформацією звертатися до Інструкції з медичного застосування препарату Нейромакс® №478 від 27.04.2017 та №1214 від 04.10.2017.