

Світові рекомендації з лікування діабетичної нейропатії: місце препаратів Бенфогама та Тіогама

За прогнозами Міжнародної діабетичної федерації (2017), показники поширеності цукрового діабету (ЦД) у світі з 2017 до 2045 року зростуть з 425 до 628 млн, а це означає, що збільшиться й кількість ускладнень ЦД, передусім діабетичних нейропатій (ДН), які вважаються найчастішим мікросудинним ускладненням ЦД (Boulton A.J.M. et al., 2004; Raman R. et al., 2012).

Згідно з епідеміологічними дослідженнями, поширеність діабетичної периферичної нейропатії (ДПН) варіює від 2,4 до 78,8% (медіана – 59%). Така гетерогенність даних пояснюється різними критеріями нейропатії, відмінностями у складі проаналізованих популяцій та різною методологією проведення досліджень (Román-Pintos L.M. et al., 2016). Вітчизняна статистика щодо цього питання є дещо недосконалою. Станом на 2017 рік в Україні налічувалося ≈2757,7 млн осіб з діабетом (Ogurtsova K. et al., 2017), що дає змогу розрахувати кількість пацієнтів із ДПН на рівні від 66 тис. до 2,17 млн (медіана – 1,627 млн). Враховуючи зростання поширеності ЦД, ДПН є і залишатиметься однією з найважливіших і найчастіших причин полінейропатій. Основною проблемою, пов'язаною із ДН, є те, що за умов її розвитку та прогресування до появи виразок, формування стопи Шарко тощо зворотний регрес процесу практично неможливий, тому в пацієнтів різко зростає ризик ампутацій та підвищується кількість випадків смерті (Boulton A.J., 2014; Bowling F.L. et al., 2015; Tesfaye S. et al., 2005; 2011).

ДН являють собою гетерогенну групу патологічних станів з різноманітними клінічними проявами, передусім з погіршенням чутливості (рис. 1), які можуть уражати практично будь-який орган, знижувати якість життя та підвищувати захворюваність (Rijken P.M. et al., 1998). За визначенням, ДПН є дисфункціями периферичних нервів з позитивними та негативними симптомами (Boulton A.J.M. et al., 2005).

До основних форм ДН належать больова та безбольова (рис. 2), однак до 50% ДПН є асимптоматичними. Вчасне розпізнання та лікування нейропатій зменшує виразність симптомів, потенційні негативні наслідки та покращує якість життя (Міждисциплінарні стандарти діагностики та лікування ЦД, його

ускладнень та найбільш значимих супутніх захворювань, Словенська діабетична асоціація, 2018). ДН є діагнозом виключення, тому насамперед слід виключити в пацієнта з підозрою на ДН хронічну запальну демієлінізуючу полінейропатію, дефіцит вітаміну B₁₂, гіпотиреоз, уремію. Варто зауважити, що ці захворювання можуть перебігати одночасно з діабетом, роблячи сумісний внесок в ураження нервів (Rajabally Y.A. et al., 2017).

Розвиток ДПН є поступовим і зазвичай розпочинається із пальців ніг і стоп, поступово поширюючись у проксимальному напрямку. Коли симптоми досягають рівня коліна, з'являються розлади чутливості на кінчиках пальців, які надалі поширюються на кистях і руках, відображаючи прогресування нейронального ушкодження. Переважна більшість пацієнтів звертається до лікаря з типовими скаргами на сенсорні порушення за типом «шкарпеток» і «рукавичок». Клінічні прояви ДПН залежать від тривалості захворювання, тому з часом можуть уражатися навіть дистальні нервові закінчення та міжреберні нерви. Найбільш ранні симптоми ДПН відображають залучення до патологічного процесу найменших нервових волокон, яке зазвичай супроводжується болем, але може спричиняти й негативні симптоми із селективною втратою температурної та больової чутливості. Ураження великих волокон характеризується занімінням, відчуттям ходіння по шерсті чи відчуттям стопи, загорненої в папір. За наявності дисфункції великих волокон хода може бути нестабільною та супроводжуватися зростанням ризику падінь. При ДПН ураження малих і великих волокон може співіснувати, а при зверненні до лікаря виявляються і заніміння, і біль, і розлади ходи, і нестабільність постави (Gylfadottir S.S. et al., 2019).

Лікування ДПН є багатогранним і включає низку немедикаментозних

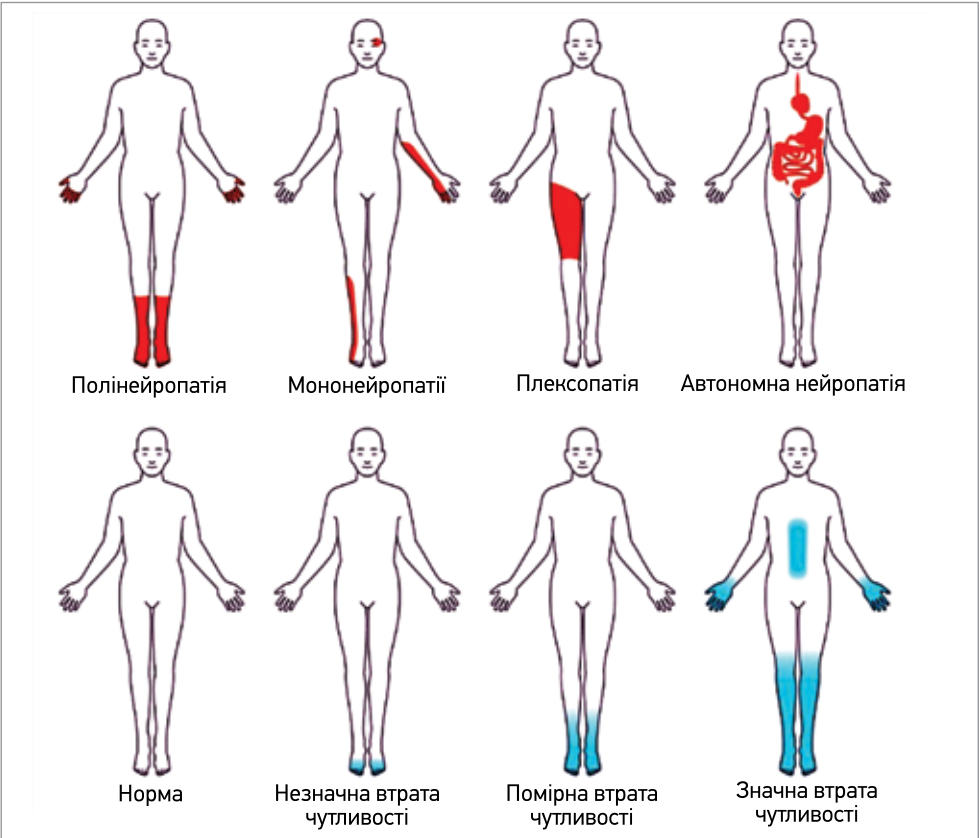


Рис. 1. Клінічні прояви найтипівіших варіантів ДН (верхня частина) та поступове прогресування змін чутливості при ДПН (нижня частина) (Gylfadottir S.S. et al., 2019)

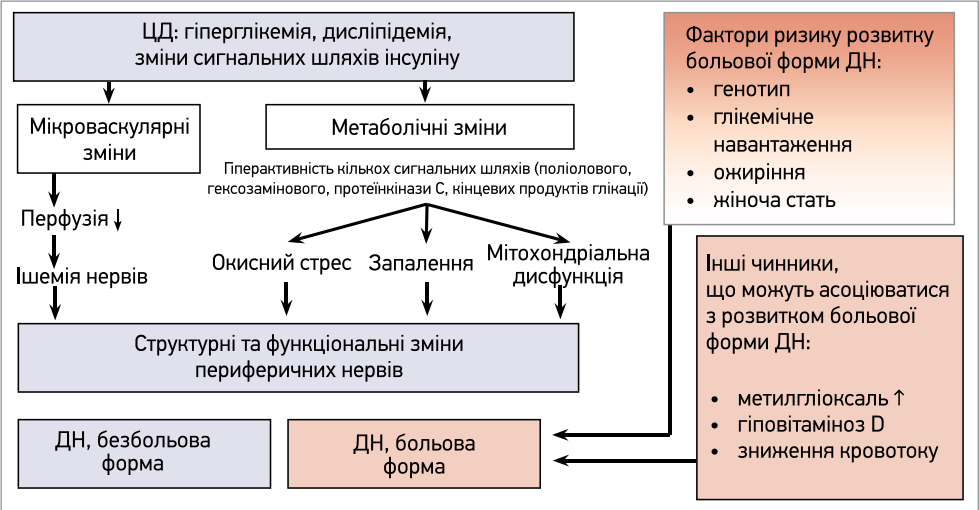


Рис. 2. Патолофізіологія больової та безбольової форм ДН (Rosenberger D.C. et al., 2020)

і медикаментозних методів. Немедикаментозними способами є контроль ваги та відмова від алкоголю і куріння, а медикаментозні представлені етіотропною терапією (гіпоглікемічні засоби) й іншими препаратами симптоматичного та патогенетичного спрямування (Iqbal Z. et al., 2018). Низка світових рекомендацій з лікування ЦД і його ускладнень, наведених у таблиці, вказує на доцільність призначення α-ліпоєвої кислоти та бенфотіаміну як складових патогенетичного лікування. У цьому матеріалі детальніше наведено рекомендації Польського товариства діабету (2019), оскільки економічні, соціальні та медичні реалії Польщі є наближеними до вітчизняних.

Таблиця. Світові рекомендації з патогенетичного лікування ДПН			
Країна	Тема	Автори, рік видання	Рекомендації
Аргентина	ДН, больова форма	Товариство діабету, 2016	Застосування α-ліпоєвої кислоти та бенфотіаміну є стратегією патогенетичного лікування больової форми ДН
Болгарія	ЦД	Товариство ендокринології, 2016	Патогенетичне лікування ДН: α-ліпоєва кислота дозою 600 мг/добу перорально чи внутрішньовенно; жиророзчинний бенфотіамін
Німеччина	ДН	Асоціація діабету, 2019	α-Ліпоєва кислота та бенфотіамін згадуються як компоненти схеми лікування
Угорщина	ЦД	Товариство діабету, 2014	Скарги та симптоми неврологічного дефіциту, спричинені нейропатією, можна зменшити за допомогою парентерального чи перорального введення α-ліпоєвої кислоти (рівень доказів А). Певні патологічні параметри ДПН можна покращити за допомогою бенфотіаміну чи комбінацій вітамінів групи В, що містять бенфотіамін (слід застосовувати препарати з вищими добовими дозами упродовж щонайменше 3 міс) (рівень доказів С)
	Синдром діабетичної стопи	Міністерство охорони здоров'я, 2018	Скарги та симптоми неврологічного дефіциту, спричинені нейропатією, можна зменшити за допомогою парентерального чи перорального введення α-ліпоєвої кислоти (рівень доказів А). Певні патологічні параметри ДПН можна покращити за допомогою бенфотіаміну чи комбінацій вітамінів групи В, що містять бенфотіамін (рівень доказів С)
Казахстан	ДН	Міністерство охорони здоров'я, 2017	Для патогенетичного лікування ДПН рекомендована α-ліпоєва кислота 600 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30-40 хв 1 р/добу, курс 2-4 тиж; 600 мг перорально 1 р/добу, курс 1-4 міс (рівень доказів D); бенфотіамін 150 мг перорально 2 р/добу протягом 1-2 міс (рівень доказів D); комбінація тіаміну / бенфотіаміну, піридоксину та ціанокобаламіну – індивідуально, залежно від дози активних інгредієнтів (рівень доказів D)
Польща	ЦД	Товариство діабету, 2019	Фармакотерапія ДН: α-ліпоєва кислота, бенфотіамін
Словенія	ЦД	Асоціація діабету, 2018	Призначення тіоктової кислоти та жиророзчинних вітамінів групи В зменшує виразність симптомів і покращує якість життя
Латинська Америка	Сенсомоторна полінейропатія	Асоціація діабету, 2019	Етіотропне та патогенетичне лікування: α-ліпоєва кислота дозою 600 мг на 250 мл фізіологічного розчину може бути патогенетичним лікуванням вибору. Прийом цього препарату показаний протягом 3 тиж поспіль (15 інфузій з перервами на вихідні), після чого рекомендовано призначати 600 мг 1 р/добу протягом щонайменше 4 років. Застосування бенфотіаміну дозовою дозою 300 мг також рекомендоване як частина патогенетичного лікування. Розпочинати слід із 300 мг 2 р/добу, а через 5 тиж (залежно від відповіді на лікування) продовжувати дозою 300 мг/добу

Згадані рекомендації містять окремий розділ, присвячений питанням профілактики, діагностики та лікування ДН, де зазначається, що ключовим моментом первинної та вторинної профілактики ДН (як периферичної, так і автономної) є контроль рівня глюкози. Обстеження щодо ДН мають включати оцінку больової, температурної та вібраційної чутливості. Чутливість до тиску слід оцінювати 1 р/рік за допомогою 10-грамового монофіламенту. Таку оцінку необхідно проводити через 5 років після встановлення діагнозу ЦД 1 типу та відразу на момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу (далі – щороку). Таку саму періодичність проведення обстежень рекомендує і консенсус Американської асоціації діабету (2017).

Автори рекомендацій підкреслюють, що ДН супроводжується тяжкою симптоматикою, істотно знижує якість життя та виступає встановленим чинником ризику розвитку синдрому діабетичної стопи й раптової смерті. Клінічну класифікацію нейропатії наведено на рисунку 3. Симптомами ДПН є порушення чутливості, заніміння, печіння, лоскотання, спонтанний біль, м'язові посмикування та спазми (переважно в ділянці стоп і гомілок, які тривають кілька місяців та посилюються або розвиваються здебільшого вночі).

Для діагностики дистальної симетричної полінейропатії застосовуються такі методи: визначення тактильної чутливості за допомогою 10-грамового монофіламенту, вібраційної – за допомогою біотезіометра чи камертона 128 Гц, больової – за допомогою стерильної голки, температурної – за допомогою палички з металевим і пластиковим кінцями, електронейрографічне обстеження.

При обстеженні виявляють знижену м'язову силу, знижені чи відсутні сухожилкові рефлекси, знижену чи відсутню вібраційну, тактильну, больову та температурну чутливість. Периферична ДН є імовірною, коли клінічне обстеження виявляє 2 з 3 таких компонентів: симптоматика, знижена чи відсутня чутливість (тактильна, вібраційна, больова та/або температурна), відсутні сухожилкові рефлекси. При больовій формі ці елементи фізикального обстеження можуть бути в нормі.

Для деяких пацієнтів може бути доцільним дослідження нервової провідності (електронейрографія); рекомендовано в таких випадках: швидке прогресування симптомів, їх асиметрія, домінування моторної нейропатії або підозра на недіабетичний генез нейропатії.

Рекомендації вказують, що компонентами лікування ДН є оптимальний метаболічний контроль діабету з уникненням гіпоглікемічних станів, контроль артеріального тиску та рівня ліпідів крові, медикаментозна терапія (α-ліпоева кислота, бенфотіамін).

Отже, стратегії патогенетичного лікування ДПН включають бенфотіамін, що впливає на гексозаміновий шлях (Sanchez-Ramirez G.M. et al., 2006; Stracke H. et al., 2008), й α-ліпоеву кислоту – відомий антиоксидант (Paranas N., Ziegler D., 2014; Ziegler D. et al., 2006; Ametov A.S. et al., 2003). На фармацевтичному ринку України ці діючі речовини представлені препаратами Бенфогамма та Тіогама Турбо («Вьорваг Фарма», Німеччина). Бенфогамма містить 300 мг жиророзчинного вітаміну B₁ (бенфотіаміну) в 1 таблетці; показаннями до її застосування

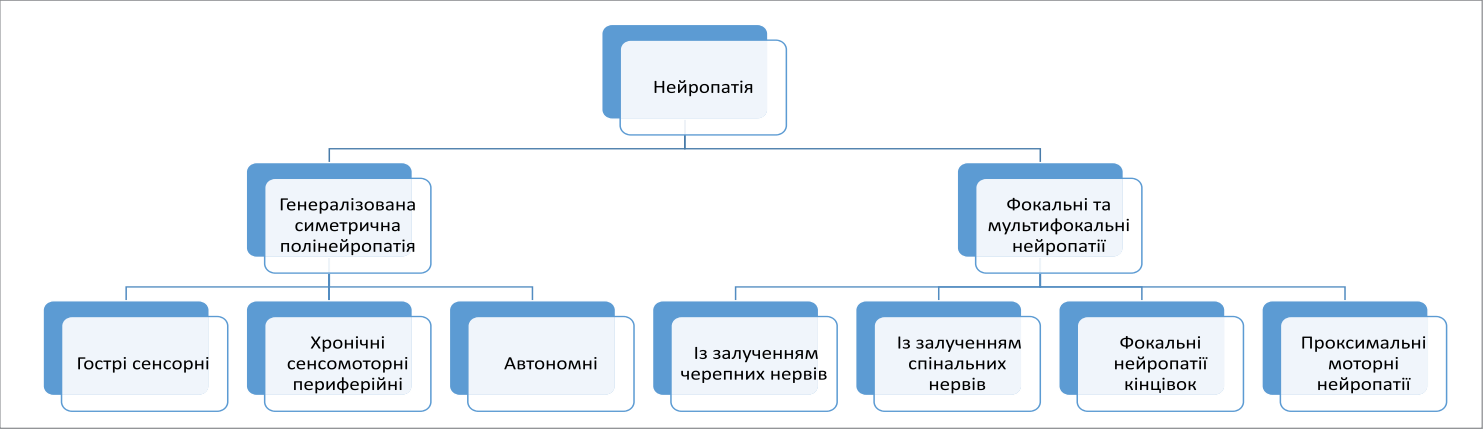


Рис. 3. Клінічна класифікація нейропатій (рекомендації Польського товариства діабету, 2019)

є полінейропатія та кардіоваскулярні порушення. Тіогама Турбо являє собою препарат для інфузій (1,2% меглюмінової солі α-ліпоевої кислоти на 50 мл); показанням до її застосування є порушення чутливості при ДПН. У клінічних

дослідженнях продемонстровано, що лікування ДН за допомогою α-ліпоевої кислоти дозою 600 мг внутрішньовенно протягом 3 тижнів спричиняло зменшення болю, парестезії та заніміння (Ziegler D., Gries F.A., 1997; Morelli V.,

Zoorob R.J., 2000; Ziegler D. et al., 2004). Це було підтверджено й у великому метааналізі за участю 1258 пацієнтів (Ziegler D. et al., 2004).

Підготувала Лариса Стрільчук



ЗДОРОВ'Я КОЖНОЇ КЛІТИНИ

Тіогама®

меглюмінова сіль альфа-ліпоевої кислоти

Оптимальна добова доза 600 мг альфа-ліпоевої кислоти у флаконі та таблетці^{1,2}

Входить у стандарти лікування діабетичної полінейропатії³

Зменшує оксидантний стрес^{1,2}

Тіогама® Турбо

Thiogamma® Turbo

Тіогама®

Thiogamma®

Тіогама®

Thiogamma®

Тіогама® Турбо

Thiogamma® Turbo

Тіогама®

Thiogamma®

Тіогама®

Thiogamma®

Тіогама® Турбо

Thiogamma® Turbo

Тіогама®

Thiogamma®

Тіогама®

Thiogamma®

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС A16A X01. **Діюча речовина:** α-ліпоева кислота; 1 таблетка містить α-ліпоевої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α-ліпоева кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають внутрішньо щільно, запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α-ліпоевої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування — 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкодити всмоктуванню препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоевої кислоти або до інших компонентів препарату; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази, при мальабсорбції, тобто порушення всмоктування глюкози та галактози. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастритостинальний біль, діарея. Метаболічні порушення: зниження рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме — запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Інші: екзема. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб Тіогама® Турбо. Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС A16A X01. **Діюча речовина:** α-ліпоева кислота; 50 мл розчину містить 1,2% меглюмінової солі α-ліпоевої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α-ліпоевої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α-ліпоева кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α-ліпоевої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бокового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α-ліпоева кислота чутлива до дії світла, флакон слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіктової кислоти у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоевої кислоти або до інших компонентів препарату; серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть призводити до лактоацидозу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Шавловська О.А. Тіктова кислота: антиоксидантна терапія неврологічних захворювань. РМЖ. Ендокринологія. 2014. 2. Галієва О.Р. і співавт. Лікування діабетичної нейропатії. РМЖ. 2005. 3. Міщенко Т.С., Романова Л.П. Основні принципи лікування діабетичної полінейропатії. Здоров'я України. 2010.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

Здоров'я України

3