

Діабетична нейропатія: складна патологія, що потребує комплексного лікування

Периферична нейропатія – комплексна й дуже поширена патологія, присутня у 8% загальної популяції та в 15% людей віком ≥ 40 років [1]. У Європі та США найчастішими причинами периферичної нейропатії є предіабет і цукровий діабет (ЦД) 2 типу. У країнах Західного світу ці захворювання набули характеру неінфекційної епідемії: кожен третій дорослий страждає на предіабет, кожен десятий – на ЦД 2 типу [2, 3]. Дистальна сенсорна полінейропатія (ДСПН), яка є найчастішим ускладненням діабету та становить 75% усіх діабетичних нейропатій (ДН), на момент установлення діагнозу присутня в 10-15% хворих на ЦД 2 типу, а після 10 років захворювання розвивається в 50% пацієнтів [4, 5]. Пізніми ускладненнями ДСПН є виразки стопи та нейроартропатія Шарко, що часто призводять до ампутацій і також є предикторами смертності [6, 7].

Діагностика та клінічні прояви ДН

Ранні прояви ДН зазвичай зумовлені ураженням сенсорних нервів і включають позитивні симптоми – біль, парастезії й дизестезії (неприємні відчуття печіння, поколювання, посмикування, дискомфорту) в дистальних відділах кінцівок, а також негативні симптоми, як-от оніміння; порушена обробка сенсорних сигналів може призводити до гіпералгезії й алодинії (болю у відповідь на стимули, котрі в нормі його не спричиняють). Часто першим симптомом є характерний нейропатичний біль – печущий, колючий, стріляючий, як при ураженні електричним струмом. У міру прогресування захворювання з'являється м'язова слабкість – ознака ураження моторних нервів [8].

Діабетичне ураження симпатичних і парасимпатичних нервів (автономна ДН)

може проявлятися загальною слабкістю, зниженою толерантністю до фізичних навантажень, запамороченням, порушенням судомоторної функції (знижене чи підвищене потовиділення), іншими симптомами з боку різних систем організму – кардіоваскулярної (знижена варіабельність серцевого ритму, тахікардія в спокої, ортостатична гіпотензія), гастроінтестинальної (гастропарез, діарея, запор), сечостатевої (нейрогенний сечовий міхур, еректильна дисфункція, жіноча сексуальна дисфункція). Крім того, внаслідок автономної ДН пацієнти можуть не усвідомлювати епізодів гіпоглікемії [9].

За рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA), на наявність ДСПН слід обстежувати всіх пацієнтів на момент установлення діагнозу ЦД 2 типу й через 5 років після діагностування ЦД 1 типу, а потім принаймні щорічно. Скринінг ДСПН також необхідний у пацієнтів

із предіабетом, які мають симптоми периферичної нейропатії. Обстеження має включати збір анамнезу, оцінку температурної, больової та вібраційної чутливості, а також тест із 10-грамовим монофіламентом для оцінки ризику виражування й ампутації. Електрофізіологічні дослідження чи направлення до невролога необхідні лише в разі атипової клінічної картини, сумнівного діагнозу чи за підозри на іншу етіологію нейропатії [9].

Диференційна діагностика ДН включає метаболічні захворювання (дисфункцію щитоподібної залози, хворобу нирок), системні хвороби (парапротеїнемію, васкуліти, амілоїдоз), інфекції (ВІЛ, гепатит В, хворобу Лайма), дефіцит нутрієнтів (вітамінів В, В₆, В₁₂), хронічні інтоксикації. Периферична нейропатія також може бути пов'язана з хронічним уживанням алкоголю, певними ліками (аміодарон, хіміопрепарати) чи мати спадковий характер [9].

Патогенез діабетичної нейропатії

Патогенетичні механізми розвитку ДН є складними та включають низку сигнальних шляхів, накопичення продуктів кінцевого глікування (AGE), окислювальний стрес, запалення й мітохондріальну дисфункцію (рис.) [10].

Найвивченішим механізмом патогенезу ДН є поліолітовий шлях – двоетапний процес, у якому глюкоза під дією альдозоредуктази відновлюється до сорбітолу, а потім окислюється до фруктози. У разі предіабету чи ЦД через надлишок глюкози утворюються підвищені рівні сорбітолу, котрі зумовлюють осмотичний дисбаланс у клітині з подальшим компенсаторним ефектом міоїнозиту й таурину. Втрата міоїнозиту, котрий є есенціальним компонентом натрій-калієвої АТФази, порушує фізіологію нервів. Підвищення активності альдозоредуктази також виснажує внутрішньоклітинні запаси нікотинаміддинуклеотидфосфату (НАДФН), необхідного для синтезу оксиду азоту та регенерації антиоксиданту глутатіону. У результаті в клітині підвищуються рівні активних форм кисню (АФК) і розвивається окислювальний стрес із пошкодженням структури й порушенням функцій клітини [10].

Підвищений гліколіз у відповідь на надлишок глюкози порушує низку метаболічних шляхів, що спричиняє ураження нейронів. Проміжний продукт гліколізу фруктозо-6-фосфат входить у гексозаміновий шлях і перетворюється на 5-дифосфат-N-ацетилглюкозамін, який зв'язується з транскрипційними факторами, залученими в порушення гомеостазу, запалення й пошкодження чутливих тканин, зокрема периферичних нервів. Гліколіз також призводить до накопичення ще одного проміжного продукту – дигідроксиацетонфосфату, що

перетворюється на діацилгліцерол. Останній у нейронах активує протейніназу С (PKC), що спричиняє низку метаболічних порушень – від інсулінорезистентності й дисфункції Na-K-АТФази до порушення експресії генів судинного фактора росту (VEGF) і трансформувального фактора росту- β (TGF- β) із подальшими вазоконстрикцією, гіпоксією та пошкодженням нервів [10-13].

У реакції Майяра глюкоза реагує з аміногрупами білків з утворенням продуктів Амадори, з яких із часом утворюються незворотні продукти глікування, відомі як AGE. AGE «зшивають» есенціальні білки, порушуючи їхню функцію та спричиняючи пошкодження клітин. AGE також зв'язується з рецепторами на поверхні клітин (RAGE), що активує сигнальний каскад із розвитком вазоконстрикції, запалення та втратою нейротрофічної підтримки [10, 14-17].

Останніми роками активно вивчається мітохондріальна дисфункція як головний етіологічний фактор ДН й інших ускладнень діабету [18-21]. Мітохондрії – клітинні органели, головною функцією котрих є вироблення енергії (у вигляді АТФ) шляхом окисного фосфорилування. Мітохондрії також забезпечують біосинтез амінокислот, окислення жирних кислот, метаболізм стероїдних гормонів, гомеостаз кальцію, продукцію та знешкодження АФК. У синапсах мітохондрії відіграють провідну роль у нервовій провідності шляхом зменшення внутрішньоклітинних рівнів Ca²⁺ [18]. При ЦД надлишок субстрату для синтезу енергії (глюкози й жирних кислот) у мітохондріях призводить до порушення окисного фосфорилування, зниження продукції АТФ і водночас значного підвищення рівнів АФК. У підсумку пошкоджуються ультраструктури мітохондрій, притримуються дихальний ланцюг, виникають делеції мітохондріальної ДНК, втрачається ефект кальцієвого буфера та мембранний потенціал. Мітохондріальна дисфункція призводить до неефективного функціонування всієї клітини аж до її загибелі [19].

Ведення діабетичної нейропатії

У дослідженнях DPP, Steno-2, IGNT, Italian Supervised Treadmill Study та University of Utah Type 2 Diabetes Study було продемонстровано, що зміна способу життя, котра передбачає фізичні навантаження та дієту, може сприяти регенерації нервових волокон, зменшувати прояви ДСПН і кардіоваскулярної автономної нейропатії в пацієнтів із предіабетом і ЦД 2 типу [9, 20-24]. Суворий контроль глікемії може значно зменшити ймовірність ДН при ЦД 1 типу, але практично не впливає на ризик розвитку ДН при ЦД 2 типу навіть за підтримки цільових рівнів глюкози протягом 10 років [25].

Ураження нервових волокон, характерні для пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів, спостерігаються також в осіб із предіабетом; отже, ДН є континуумом від нормоглікемії до різних ступенів гіперглікемії [10]. Саме тому патогенетичне лікування слід починати якомога раніше, ще до появи виражених симптомів. З огляду на складний патогенез захворювання терапія має впливати на різні механізми діабетичного ураження нервів, чого можна досягти за одночасного використання молекул із синергічною дією. Докази, отримані в численних експериментальних

Тіокт Q10®

Максимальне дозування
тіоктової кислоти **800 мг¹**

Коензим Q10 **25 мг**

Ацетил-L-карнітину **500 мг**

Тіоктової кислоти **800 мг**

Єдина комбінація 3-х синергічних компонентів^{1,3,5} для пацієнтів з діабетичною полінейропатією

Зручна форма випуску саше⁴

М.А.Т.Р.І.С.® — запатентована форма контролюваного вивільнення тіоктової кислоти²

1. Згідно даних ресурсу rpharm.com.ua, 10.2019.
2. United States Patent, Number 8,141,910, 2013.12.13. 17,852. Date of Patent: May 10, 2016.
3. Боніва М. М., Лисенко С. В., Рудковська А. А. Діабетична полінейропатія: сучасний, класичний, підходи до лікування. Український лікарський журнал. 2017; 17(1): 17–24.
4. Лисенко С. В., Боніва М. А., Савицька С. А. et al. Current approaches in treating distal diabetic neuropathy in diabetes mellitus patients using novel M.A.T.R.I.S.® formulation of thioctic acid. J. Pharm. Med. 2019; 21(1): 1010–1020.
5. Інформація про препарат та його використання надається на основі даних, отриманих у клінічних дослідженнях. Тіокт Q10® – це комбінація трьох синергічних компонентів: ацетил-L-карнітину, коензіму Q10 та тіоктової кислоти. Ця комбінація має виражені ефекти при лікуванні діабетичної полінейропатії. Тіокт Q10® – це комбінація трьох синергічних компонентів: ацетил-L-карнітину, коензіму Q10 та тіоктової кислоти. Ця комбінація має виражені ефекти при лікуванні діабетичної полінейропатії. Тіокт Q10® – це комбінація трьох синергічних компонентів: ацетил-L-карнітину, коензіму Q10 та тіоктової кислоти. Ця комбінація має виражені ефекти при лікуванні діабетичної полінейропатії.

acino

ТОВ «Асіно Україна» | компанія Acino Group | бул. Вацлава Гавела, 8, м. Київ | 03124, Україна |
 тел.: +38 (044) 281-23-33 | www.acino.ua



Рис. Шляхи, залучені в патогенез ДН

і клінічних дослідженнях, обґрунтовують застосування з профілактичною й лікувальною метою тіоктової (альфа-ліпоевої) кислоти, L-карнітину та коензиму Q₁₀.

Тіоктова кислота – це вітаміноподібна сполука ендогенного походження, що виконує функцію кофактору в окисному декарбоксілюванні кетокислот, бере участь у синтезі ацетил-коферменту А (ацетил-KoA), зменшує рівні AGE й діє як потужний антиоксидант [26, 27]. У великих контрольованих дослідженнях (ALADIN I-III, OPRIL, SYDNEY I-II, NATHAN I-II та ін.) було продемонстровано здатність тіоктової кислоти зменшувати симптоми ДН і покращувати неврологічну функцію [28-37]. У нещодавньому дослідженні Elbadawy та співавт. (2021) у пацієнтів із ЦД 2 та ДН типу пероральна терапія тіоктовою кислотою протягом 3 міс поряд зі зменшенням симптомів нейропатії значно покращувала нервову провідність, сприяла зниженню індексу маси тіла та рівнів глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), покращувала ліпідний профіль [38].

Карнітин – четвертинна амонієва сполука, залучена в енергетичний метаболізм більшості ссавців, рослин і деяких бактерій; в організмі людини міститься майже в кожній клітині [39]. Карнітин існує у двох стереоізомерних формах – D- та L-карнітин. Для людини та тварин лише L-форма є природною, натомість D-форма є токсичною та пригнічує активність L-форми [40]. У клітинах L-карнітин транспортує довголанцюгові жирні кислоти в мітохондрії, де вони перетворюються на енергію. Крім того, L-карнітин разом із тіоктовою кислотою бере участь у синтезі ацетил-KoA, сприяє елімінації продуктів метаболізму з клітин [41, 42].

У двох метааналізах за 2015 та 2017 рр. було підтверджено, що в пацієнтів із ДН застосування ацетил-L-карнітину зменшує біль унаслідок периферичної нейропатії без будь-яких побічних ефектів [43, 44]. У метааналізі 2017 р. також була доведена здатність ацетил-L-карнітину покращувати електроміографічні параметри хворих на ДН [44]. Нещодавній систематичний огляд досліджень за участю пацієнтів із периферичною нейропатією різної етіології показав, що ацетил-L-карнітин значно зменшує біль, покращує нервову провідність і регенерацію нервових волокон і має сприятливий профіль безпеки [45].

Коензим Q₁₀ (убіхінон) – жиророзчинна вітаміноподібна сполука, що входить до складу всіх клітинних мембран людського організму [46, 47]. Коензим Q₁₀ є необхідним для переносу електронів в окисному дихальному ланцюгу мітохондрій і синтезу АТФ. Крім того, коензим Q₁₀ підвищує продукцію ключових антиоксидантів, зменшує перекисне

окислення ліпідів, захищає мітохондріальну ДНК від пошкодження [47, 48]. В експериментальному дослідженні на моделі ДН було встановлено, що поєднане застосування коензиму Q₁₀ і тіоктової кислоти синергічно зменшує маркери окислювального стресу та підвищує рівні потужного природного антиоксиданту глутатіону в нейронах дорсальних гангліїв спинного мозку, а також запобігає апоптозу та дегенерації нейронів, імовірно, шляхом покращення синтезу АТФ, регуляції експресії каспази-3 і білків UCP2 [49].

Слід зазначити, що, хоча тіоктова кислота, карнітин і коензим Q₁₀ синтезуються в організмі людини й частково надходять з їжею, у хворих на ЦД спостерігається дефіцит усіх трьох молекул унаслідок порушеного синтезу, зменшеної абсорбції в кишечнику та/або підвищеної елімінації [50-52]. При цьому позбутися дефіциту за рахунок підвищеного споживання продуктів, багатих на ці речовини, дуже важко. Приміром, 500 мг ацетил-L-карнітину (найнижча добова доза, котра продемонструвала ефективність у клінічних дослідженнях у пацієнтів із периферичною нейропатією) міститься приблизно в 0,4 кг червоного м'яса (приготованого) чи 10 л цільного молока [39]. Щоденне надходження коензиму Q₁₀ при звичайному харчуванні становить лише 3-6 мг (здебільшого з м'ясом і рибою) [53], що на порядок менше клінічно застосовуваних доз. Уміст тіоктової кислоти в раціоні вивчався мало, але відомо, що в продуктах із найвищим умістом (печінка, серце) її концентрація становить лише 1-3 мг/г сухої речовини [54] (тоді як у клінічних дослідженнях застосовувалися дози >600 мг/добу). Відтак, для відновлення рівнів цих речовин, а також із метою впливу на основні патогенетичні механізми периферичної нейропатії доцільно використовувати відповідні засоби.

Для пацієнтів із ДН спеціально розроблено засіб Тіокт Q10® (Асінто, Швейцарія) – фіксована комбінація тіоктової кислоти (800 мг), ацетил-L-карнітину (500 мг) і коензиму Q₁₀ (25 мг) [55]. Тіокт Q10® має зручну форму випуску (саше) та виготовлений за інноваційною технологією M.A.T.R.I.S., яка забезпечує контрольоване вивільнення, високу біодоступність і тривале збереження концентрацій активних речовин у крові протягом 8 год [56]. Рекомендована доза Тіокту Q10 у дорослих становить 1 саше на добу (вміст саше слід розчинити в склянці рідини), тривалість уживання визначається лікарем індивідуально [55].

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

UA-TIOK-PUB-042021-033



Що потрібно знати про вакцину проти COVID-19 компанії Johnson&Johnson

29 березня стратегічна консультативна група експертів (СКГЕ) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з імунізації оприлюднила тимчасові рекомендації щодо застосування вакцини Ad26.CoV2.S для профілактики COVID-19. Згідно з рекомендаціями, вакцина може безпечно й ефективно застосовуватися для імунізації осіб зі встановленими супутніми захворюваннями, котрі є факторами ризику тяжкого перебігу COVID-19, як-от гіпертонія, хронічна хвороба легень, виражені захворювання серця, ожиріння й діабет. Підвищеному ризику тяжкого перебігу COVID-19 піддаються особи, інфіковані вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Ця група населення залучалася до клінічних досліджень; при цьому не було виявлено небажаних явищ з огляду на безпеку вакцини. Перед вакцинацією особам зі встановленою ВІЛ-інфекцією рекомендується надавати необхідну інформацію та консультативну допомогу. Ефективність застосування вакцини серед осіб із ВІЛ-інфекцією потребує додаткового вивчення; їхня імунна відповідь на вакцину може бути ослабленою, що може знижувати її ефективність.

Вакцина Ad26.CoV2.S, розроблена Johnson&Johnson спільно з Janssen-Cilag International N.V., може бути запропонована особам, які раніше перехворіли на COVID-19, при цьому вони можуть за бажанням відтермінувати щеплення від COVID-19 на строк, який становить до 6 міс із часу зараження SARS-CoV-2, поступившись місцем іншим людям, які гостріше потребують вакцинації.

Ця вакцина може бути також запропонована жінкам у період грудного вигодовування, якщо вони належать до рекомендованої для вакцинації категорії населення (наприклад, працюють у сфері охорони здоров'я); при цьому припинення грудного вигодовування після щеплення в цей час не рекомендується. Вагітність підвищує ризик тяжкого перебігу COVID-19, але для оцінки безпеки вакцини в період вагітності є вкрай мало даних. Вагітні можуть щепитися в тому випадку, якщо переваги вакцинації під час вагітності переважають потенційні ризики. Саме тому вагітні, котрі піддаються високому ризику зараження SARS-CoV-2 (наприклад, працівники охорони здоров'я) чи страждають на супутні захворювання, що підвищують імовірність тяжкого перебігу хвороби, можуть проходити вакцинацію після консультації з лікарем.

Вакцинація протипоказана особам, які мають в анамнезі анафілактичну реакцію на будь-який із компонентів вакцини. Особам із температурою тіла >38,5 °C слід відтермінувати вакцинацію доти, доки не мине лихоманка. Вакциною не рекомендується робити щеплення особам віком менш ніж 18 років до отримання результатів додаткових досліджень у цій віковій групі.

СКГЕ рекомендує внутрішньом'язове введення однієї дози вакцини Janssen Ad26.CoV2.S (0,5 мл). Між введенням цієї вакцини та будь-якої вакцини, призначеної для профілактики іншого захворювання, слід витримати інтервал не менш ніж 14 днів. Ця рекомендація може бути скорегована в міру появи даних про одночасне введення інших вакцин.

Установлена ефективність захисту від тяжкого перебігу хвороби та потреби в госпіталізації, що забезпечується вакциною Janssen Ad26.CoV2.S після закінчення 28 днів після щеплення, становить 85,4%. Під час клінічних досліджень ефективність захисту від помірних і тяжких симптомів хвороби в результаті інфікування SARS-CoV-2, що забезпечується однією дозою вакцини, оцінювалася на рівні 66,9%.

СКГЕ проаналізувала всі доступні дані про результати застосування вакцини в умовах циркуляції значущих варіантів вірусу. У рамках клінічних досліджень перевірялася та була підтверджена ефективність вакцини проти низки варіантів вірусу SARS-CoV-2, включаючи B.1.351 (уперше виявлений у Південній Африці) та P.2 (вперше виявлений у Бразилії).

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.int

Підготувала **Ольга Татаренко**