

УДК 616.441-006.5-06.358

ПАНЬКІВ В.І.

Український НПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

УПРАВЛІННЯ ДІАБЕТИЧНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ: ОРІЄНТАЦІЯ НА ПАЦІЄНТА

Резюме. У статті висвітлюються питання патогенезу та лікування діабетичної нейропатії — одного з найбільш частих ускладнень цукрового діабету. Докладно представлені ефекти альфа-ліпоевої кислоти — препарату першої лінії в лікуванні діабетичної нейропатії.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нейропатія, альфа-ліпоева кислота, Берліглон.

Діабетична нейропатія (ДН) — комплекс клінічних і субклінічних синдромів, кожний із яких характеризується дифузним або вогнищевим ураженням периферичних і/або автономних нервових волокон внаслідок цукрового діабету (ЦД). ДН належить до одного з найпоширеніших хронічних діабетичних ускладнень. Виділяють периферичну (сенсорну, моторну) і автономну (вегетативну) форми ДН.

Частота нейропатії у хворих на ЦД перебуває в межах, за даними різних дослідників, від 5 до 90 % залежно від віку, тривалості захворювання, тяжкості ЦД і методів діагностики. Так, при використанні для діагностики периферичної сенсомоторної ДН електроміографії частота виявлення ДН зростає і досягає 70–90 % (Балаболкин М.И. і співавт., 2005). За даними роботи пересувного діабетологічного центру в районах Новосибірської області у 2012 р., при обстеженні 874 хворих на ЦД 2-го типу частота ДН становила 50,8 % (Бондар І.А., Королева Е.А., 2013). Діагностику ДН здійснювали шляхом визначення вібраційної, больової, температурної і тактильної чутливості стандартними методами, вираженість проявів полінейропатії оцінювали за допомогою шкали неврологічних розладів NDS (Neuropathy Disability Score). При вперше виявленому ЦД 2-го типу ДН діагностована у 15,3 % випадків, при тривалості ЦД від одного до п'яти років — у 34,2 % хворих, при «стажі» ЦД 5–10 років — у 55,4 %, а при тривалості ЦД понад 10 років частота ДН досягала 76,9 %. Ступінь вираженості проявів ДН за шкалою NDS збільшувався від одного балу при вперше виявленому ЦД 2-го типу до двох балів при тривалості ЦД від 5 до 10 років і становив 10 балів при тривалості хвороби понад 10 років.

Проте в літературі доволі часто трапляються суперечливі відомості, неоднозначність яких є наслідком різнопланової і неадекватної діагностики при вираженій різноманітності клінічної симптоматики,

відсутності уніфікованих методів виявлення периферичної нейропатії, а також обстеження різних контингентів пацієнтів.

Останніми роками ми часто говоримо про багатofакторне управління ЦД 2-го типу, маючи на увазі вплив на різні ланки патогенезу цього захворювання.

Серед етіологічних чинників ДН головне значення має хронічна гіперглікемія. **Провідна роль гіперглікемії підтверджується тим, що частота нейропатії у хворих на ЦД 1-го і 2-го типів практично однакова.** Хоча патогенез цих форм ЦД різний, їх загальною рисою є гіперглікемія і знижений ефект інсуліну. Тривала компенсація ЦД покращує перебіг ДН і сприяє різкому зменшенню частоти цього ускладнення. Про це переконливо свідчать результати проспективного багатоцентрового дослідження DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial), в якому у пацієнтів із тривалою компенсацією ЦД 1-го типу вдалося досягти значного зниження частоти ДН (на 70 %) порівняно з хворими, які перебували в стані декомпенсації ЦД.

На сьогодні з патогенетичної точки зору ДН слід розглядати скоріше як комплекс багатofакторних подій, у розвитку яких центральну роль відіграє **глюкозотоксичність.** У патогенезі ДН беруть участь хронічна ішемізація нервового волокна внаслідок мікроангіопатії, окислювальний стрес, дефіцит міоїнозиту, активація поліолового шляху утилізації глюкози з утворенням сорбітолу — високотоксичного спирту, що пошкоджує нервові волокна, хронічне запалення і генетичні чинники (Mollo R. et al., 2012).

Важливе значення в патогенезі ДН має активація окислювальних процесів за участю активованих кисневих метаболітів (АКМ) — окислювальний стрес.

© Паньків В.І., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

АКМ є важливими регуляторами клітинних процесів і ключовим елементом зміни програм диференціювання, проліферації і апоптозу клітин. Генерацію АКМ при ЦД пов'язують з гіперглікемією, що призводить до автоокислення глюкози, неферментативного глікування білків і утворення кінцевих продуктів підвищеного глікування (AGE's — advanced glycation end products), посилення NADPH-оксидазної активності, інтенсифікації сорбітолового шляху, недостатності низки антиоксидантних ферментів (Меньшикова Е.Б. і співавт., 2008). Дисбаланс між прооксидантами і антиоксидантами, що сприяє виникненню надлишку вільних радикалів і накопиченню АКМ, призводить до ураження мембран і клітинних структур — головної причини ендотеліальної дисфункції, окислювальної модифікації ліпопротеїнів, внутрішньосудинного тромбоутворення, розвитку запалення. Підвищена генерація АКМ здійснює на нейрони прямий ушкоджуючий ефект, а також може порушувати кровотік і спричинювати ендоневральну гіпоксію.

Можна вважати, що ДН — супутній ЦД патологічний стан, що призводить до погіршення якості життя і підвищеної смертності пацієнтів. Висока вартість лікування людей із такими ураженнями обумовлена насамперед несвоєчасною діагностикою, адже зазвичай виявляють ДН вже на стадії необоротних змін і клінічно вираженої симптоматики. Тому терапію ДН слід починати задовго до появи її перших симптомів.

Існує традиційна точка зору, що ЦД призводить до розвитку ДН лише після багатьох років стійкої гіперглікемії. Проте, за літературними даними, майже у кожного п'ятого пацієнта з уперше виявленим ЦД за результатами електрофізіологічного дослідження діагностується ДН, тоді як діабетична ретинопатія і нефропатія були практично відсутні.

Ідіопатична нейропатія, на думку багатьох авторів, є маркером предіабету (Greene D.A. et al.). Експериментальні дослідження показали, що транзиторна гіперглікемія збільшує спонтанний розряд від аферентних С-волокон і клінічно пов'язана з виникненням нейропатичного болю.

Цікаві дані отримані в дослідженні D. Ziegler і співавт., проведеному у 2009 р. в Інституті клінічної діабетології (Дюссельдорф, Німеччина). Його метою стало визначення поширеності і чинників ризику розвитку нейропатичного болю у пацієнтів із ЦД, порушенням глікемії натще (ПГН), порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) або нормальною толерантністю до глюкози. У дослідженні взяли участь 393 добровольці із симптомами нейропатії. Досліджувана популяція була розділена на 2 групи: пацієнти з наявністю ЦД (n = 195) і група контролю (n = 198). Обидві групи були порівнянні за віком і статтю. У контрольній групі 44 (23,9 %) хворих мали поєднання ПТГ і ПГН; у 71 (35,9 %) пацієнта виявлено ПГН, у 81 — ПТГ. Поширеність (95 % довірчий інтервал) нейропатичного болю становила 13,4 % (8,9–18,3) для хворих на ЦД, 8,7 % (2,4–20) — для осіб з ПТГ і 1,2 % (0,03–6,7) — для пацієнтів з ПГН (p = 0,0003). В усій популяції

(n = 393) вік, маса тіла, захворювання периферичних артерій, ЦД вважалися чинниками ризику, що значною мірою поєднувалися з нейропатичним болем, на відміну від групи з ЦД, де такими чинниками були тільки вік, маса тіла і захворювання периферичних артерій. Отже, поширеність нейропатичного болю збільшувалася у 2–3 рази у пацієнтів за наявності ПТГ і ЦД порівняно з групою з ПГН. За винятком ЦД, домінуючими чинниками ризику можна назвати вік, ожиріння і захворювання периферичних артерій.

Крім того, в дослідженні вперше продемонстровано, що ДН є незалежним чинником, що асоціюється з окружністю талії (ОТ) і захворюваннями периферичних артерій. Так, було показано, що збільшення ОТ на 1 см пов'язане зі збільшенням вірогідності розвитку нейропатії на 4 %.

Відомо, що від 25 до 62 % хворих на ідіопатичну нейропатію страждають від предіабету, серед них периферична нейропатія розвивається в 11–25 %, а у 13–21 % — нейропатичний біль. Тому глюкозотолерантний тест слід проводити всім пацієнтам за наявності ідіопатичної нейропатії.

Американський фармкомітет (FDA — Food and Drug Administration) розробив певні критерії для лікарських засобів, які можуть бути зареєстрованими як препарати для лікування ДН:

- вплив на патогенетичні механізми;
- зменшення симптомів нейропатії;
- поліпшення функції нерва;
- відсутність значних побічних ефектів;
- зменшення ризику загибелі нервових волокон.

На сьогодні в Україні препаратом першої лінії в лікуванні ДН згідно з клінічними протоколами є альфа-ліпоева кислота (АЛК). Чому саме АЛК?

Останніми роками інтенсивно вивчається використання антиоксидантів в експерименті й у хворих на ЦД, що дозволило отримати відомості про механізм їх дії та ефективність. Більшість клінічних робіт у цій галузі присвячена застосуванню АЛК, яка є природним ефективним антиоксидантом і коантиоксидантом. АЛК — це універсальний «очишувач» вільних радикалів, який працює як на мембрані, так і в клітинній цитоплазмі. За участю АЛК відбуваються регенерація і відновлення інших антиоксидантів в організмі через дію на тканинний глутатіон та убіхінон. Унікальність хімічної структури АЛК дозволяє їй стимулювати регенерацію клітинних структур самостійно, без участі інших сполук.

АЛК також виступає коферментом мультиферментних комплексів окислювального декарбоксилювання піровиноградної і альфа-кетокислот. АЛК активує піруватдегідрогеназу і пригнічує піруваткарбоксилазу, відіграє важливу роль у процесі утворення енергії (аденозинтрифосфату, АТФ), зменшуючи дефіцит енергії у тканинах.

Показана здатність АЛК стимулювати синтез циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) за допомогою активації рецепторів, пов'язаних з G-білком і аденілатциклазою (Salinthon S. et al., 2010). АЛК

здатна запобігати утворенню кінцевих продуктів глікування, знижуючи утворення АКМ і зменшуючи тяжкість окислювального стресу. Нейропротективний ефект АЛК обумовлений не лише її антиоксидантними властивостями, але й здатністю підвищувати рівень міоінозитулу і креатинфосфату в нервах.

Зменшення симптомів ДН при лікуванні препаратами АЛК може бути обумовлене поліпшенням ендоневрального кровотоку. Відомо, що в розвитку дисфункції ендотелію при ЦД важливе значення має активація ядерного чинника транскрипції каппа-В (NF-κB) та інших чинників транскрипції, чутливих до окислювального стресу. В ендотеліальних клітинах NF-κB контролює експресію низки цитокінів, чинників росту, ендотеліну-1. Показано, що за умов окислювального стресу АЛК блокує в клітинах ендотелію активацію та надходження в ядро NF-κB і експресію генів, що перебувають під його контролем. Навіть триденне введення 600 мг АЛК перорально може призводити до зниження підвищеного рівня NF-κB у моноцитах крові хворих на ЦД.

На сьогодні доведені протизапальні ефекти АЛК.

Так, АЛК пригнічує активність і цитотоксичність НК-клітин; лікування АЛК знижує рівень інтерлейкінів-6 і -17 (ІЛ-6, ІЛ-17), проліферацію Т-клітин (на 90 %). У дослідженні S. Salinthonе і співавт. (2010) були наведені нові докази, які вказують на те, що протизапальні властивості АЛК реалізуються через каскад «цАМФ/протеїнкіназа А». Так, уміст цАМФ підвищувався на 43 % впродовж чотирьох годин після інфузії АЛК, що супроводжувалося зниженням рівня прозапальних цитокінів, а введення пептидного інгібітору протеїнкінази А блокувало пригнічуючу дію АЛК на ІЛ-1 і гамма-інтерферон.

Незвичайною властивістю АЛК виявилася здатність покращувати утилізацію глюкози тканинами. Цей ефект пов'язаний з фосфорилуванням тирозинових залишків інсулінових рецепторів, активацією транспортерів глюкози GLUT-1 і GLUT-4 і низкою інших ефектів в інсулінозалежних тканинах. **Н. Ansar і співавт. (2011) показали значне зниження глікемії натще, постпрандіальної глікемії, поліпшення показників інсулінорезистентності в групі хворих на ЦД 2-го типу, що отримували АЛК упродовж двох місяців у дозі 300 мг/добу.**

Поліпшення глікемічного профілю і зниження показників окислювального стресу спостерігалися в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у хворих на ЦД 2-го типу при лікуванні різними дозами АЛК (300, 600, 900 і 1200 мг/добу). Через 6 місяців у групі лікування відзначалася тенденція до зниження рівня глікемії і глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), ступінь зниження залежав від дози АЛК. Автори роблять висновок про те, що застосування АЛК асоціюється з поліпшенням показників глікемії і меншою вираженістю окислювального стресу (Pogasuphatana S. et al., 2012).

Терапевтична ефективність АЛК у лікуванні ДН доведена в дослідженнях ALADIN (Alpha-Lipoic Acid

in Diabetic Neuropathy) і DECAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie — Німецьке дослідження кардіальної автономної нейропатії).

Дослідження ALADIN показало, що внутрішньовенне введення хворим на ЦД 2-го типу АЛК (600 і 1200 мг впродовж трьох тижнів) зменшує клінічні симптоми ДН: біль, печіння, оніміння, парестезії (Ziegler D. et al., 1995). У дослідженні DECAN доведена здатність АЛК (800 мг/добу перорально впродовж чотирьох місяців) зменшувати прояви кардіальної автономної ДН, зокрема, збільшувати варіабельність серцевого ритму (Ziegler D. et al., 1997). Згодом були опубліковані результати інших клінічних випробувань і постмаркетингових досліджень, які підтвердили ефективність АЛК.

Важливі дані отримані під час дослідження ALADIN II. У рамках цього проекту було показано, що тривала пероральна терапія АЛК (600 або 1200 мг упродовж двох років) дозволяє не лише контролювати симптоми периферичної ДН, але й покращувати електрофізіологічні показники функції нервів (Ziegler D. et al., 1999). У дослідженні відмічений високий профіль безпечності АЛК: частота побічних ефектів в осіб, які отримували препарат, і в групі плацебо була однаковою. Очевидним недоліком ALADIN II став високий відсоток вибування хворих (в остаточний аналіз включено лише 65 із 299 пацієнтів).

Становлять інтерес результати дослідження ALADIN III. Ефективність препарату була досліджена у 509 хворих на ЦД 2-го типу з периферичною ДН. Після курсу внутрішньовенних ін'єкцій (600 мг/добу впродовж трьох тижнів) лікування було продовжене до шести місяців — прийом АЛК перорально 1800 мг/добу, що сприяло зміцненню досягнутого позитивного ефекту і подальшому поліпшенню неврологічних показників.

За даними дослідження ORPIL (ORal PIlot Study), пероральний прийом високих доз АЛК (1800 мг/добу впродовж трьох тижнів) ефективно контролює симптоми периферичної ДН і без попереднього внутрішньовенного введення препарату.

Для оцінки впливу тривалої (впродовж чотирьох років) пероральної терапії АЛК на прогресування ДН проведено багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження NATHAN I (Neurological Assessment of Thioctic Acid in diabetic Neuropathy). У дослідження включалися хворі на ЦД 1-го і 2-го типів із ДН. У динаміці (первинний результат) оцінювали зміну поєднаного показника, що включає динаміку за шкалою NIS (Neuropathy Impairment Score) — LL (Lower Limbs — нижні кінцівки), а також 7 додаткових тестів нервової провідності, запропонованих P.J. Dyck і співавт. у 1997 р. Вторинні кінцеві точки містили оцінки за шкалами NIS, NIS — LL, NSC (Neuropathy Symptom and Change), TSS (Total Symptom Score), оцінку температурної чутливості і електрофізіологічні показники. Результати оцінювали через 2 і через 4 роки терапії. Первинний результат за показником «NIS — LL + 7 електрофізіологічних тестів» знизився

на 0,45 у групі лікування і підвищився на 0,34 в групі плацебо, однак ці відмінності не досягли рівня статистичної значущості. Вірогідні відмінності між групами відзначалися через 4 роки за показником NIS і NSC: у групі лікування відмічено поліпшення, в групі плацебо — погіршення. У групі АЛК також значно зменшилася м'язова слабкість ($p = 0,045$). Відзначено збільшення відсотка хворих, які відповідали поліпшенням на лікування в групі активної терапії порівняно з плацебо. Електрофізіологічні показники, автономні тести через 4 роки не продемонстрували статистично вірогідної різниці між групами. Проведене дослідження показало, що **тривале лікування АЛК поліпшує перебіг ДН, особливо стан дрібних волокон нервів і м'язову функцію**. Відсутність поліпшення за первинною точкою пов'язана насамперед з відсутністю значного погіршення в групі плацебо, що було опосередковане зниженням рівня HbA_{1c}.

Метааналіз клінічних досліджень ALADIN, SYDNEY (Symptomatic Diabetic NEuropathY trial), ORPIL, SYDNEY-2 і ALADIN III (2011) виявив поліпшення неврологічної симптоматики при внутрішньовенному введенні АЛК порівняно з плацебо. Значне поліпшення спостерігалось при поєднанні парентеральної (600 мг на день 3 тижні) і пероральної терапії (600 мг 1–3 рази на день упродовж шести місяців). Дози 600 і 1200 мг на день показали однакову ефективність, проте доза 1200 мг асоціювалася з більшою частотою побічних ефектів.

В усіх дослідженнях продемонстровано вірогідне зменшення симптомів ДН, проте електрофізіологічні показники (особливо нерве проведення) незначно змінювалися. До певної міри це пояснюється тим, що АЛК поліпшує стан дрібних нервових волокон, який важко оцінити електрофізіологічними методами. Можна також припустити, що поліпшення і збереження нервового проведення стане очевидним через декілька років після лікування (як у дослідженні ALADIN II). Відмічено, що в дослідженні NATHAN I було продемонстровано прогресування ДН у групі плацебо і поліпшення її перебігу в групі тривалого лікування АЛК (McIluff S.E. et al., 2011).

Цікаво, що у хворих на ДН після внутрішньовенного введення АЛК в дозі 600 мг упродовж трьох тижнів поліпшення неврологічних показників зберігається тривало, до двох місяців (Аметов А.С. і співавт., 2010).

В опублікованому в *European Journal of Endocrinology* огляді (Han T. et al., 2012) представлений метааналіз клінічних досліджень за оцінкою впливу АЛК на перебіг периферичної ДН. При цьому в аналіз включалися дослідження, у рамках яких проводили оцінку ефективності за зміною клінічних симптомів, сухожильних рефлексів і швидкості проведення збудження по нерву. Пошук здійснювався у базах даних Medline з 1966 до 2011 р., Embase з 1980 до 2011 р., Cochrane central register контрольованих досліджень і Chinese Biological Medicine з 1978 до 2011 р. без мовних обмежень. В аналіз були включені тільки рандомі-

зовані контрольовані дослідження, нерандомізовані дослідження і клінічні спостереження виключалися. Оцінювалися групи лікування, в яких АЛК призначалася по 300–600 мг на день внутрішньовенно, групи контролю отримували подібну терапію, виключаючи АЛК. Параметри оцінки включали динаміку (поліпшення) симптомів, сухожильних рефлексів і швидкості проведення збудження по нерву. З аналізу виключалися дослідження, які використовували для оцінки ефективності тести TSS або NIS, і дослідження, в яких ефективність оцінювалася після внутрішньовенного введення АЛК з подальшим тривалим пероральним її прийомом. Отже, до остаточного аналізу увійшли 15 протоколів досліджень, які містили 1118 пацієнтів з ДН, середній вік хворих становив від 43,9 до 66 років (табл. 1).

Тривалість лікування АЛК становила від 14 до 28 днів. У дев'яти дослідженнях оцінювалася клінічна ефективність лікування (поліпшення симптомів і сухожильних рефлексів): у групі хворих, які отримували АЛК, спостерігалось вірогідне поліпшення ($p < 0,00001$, співвідношення ризиків 4,03, 95% ДІ 2,73; 5,94). У десяти дослідженнях оцінювалася швидкість проведення по чутливих і рухових волокнах *n. medianus*. Перевагу АЛК доведено в усіх випадках (відмінності статистично вірогідні, $p < 0,00001$).

У восьми протоколах досліджувалася швидкість проведення збудження по моторних волокнах *n. peroneus*, у шести — по чутливих. Перевага АЛК також мала статистичну значущість ($p < 0,00001$). При цьому в проведених дослідженнях не було повідомлень про серйозні небажані явища. Отже, проведений метааналіз показав, що внутрішньовенне призначення АЛК протягом двох-чотирьох тижнів призводить до вірогідного підвищення швидкості проведення збудження по чутливих і рухових нервових волокнах у хворих із периферичною ДН. Лікування АЛК не пов'язане з ризиком серйозних небажаних побічних явищ.

Нещодавно були представлені результати дослідження, які показують високу ефективність застосування АЛК у поєднанні з іншим антиоксидантом супероксиддисмутазою у 50 хворих на ЦД 2-го типу з моторною і сенсорною формами ДН. Після чотирьох місяців лікування встановлено значне поліпшення показників чутливості і електронейрографічних параметрів (Bertolotto F., Massone A., 2012).

Останніми роками окреслено підходи до профілактики і лікування інших ускладнень ЦД за допомогою АЛК. Описано поліпшення перебігу мікроангіопатії при застосуванні АЛК.

Захисний ефект цього антиоксиданта при діабетичній нефропатії пов'язаний зі здатністю препарату покращувати функцію вольтажзалежних аніонних каналів мембрани мітохондрій у нирках (Wang L. et al., 2013).

У 32 хворих на ЦД 2-го типу з **діабетичною ретинопатією** виявлена вірогідна ефективність тривалого застосування АЛК (2 роки) у дозі 600 мг на добу

для лікування ретинопатії (за картиною очного дна) (Трахтенберг Ю.А. і співавт., 2006).

У дослідженні В.В. Heinisch і співавт. (2010) лікування АЛК у дозі 600 мг внутрішньовенно впродовж трьох тижнів покращувало ендотелійзалежну вазодилатацію при ЦД 2-го типу. Препарат не впливав на динаміку макулярного набряку. Так, при оцінці ефективності застосування АЛК в лікуванні макулярного набряку у хворих на ЦД 2-го типу (600 мг/добу впродовж шести місяців, група на лікуванні — 235 хворих, плацебо — 232 хворих) не було отримано вірогідного терапевтичного ефекту від АЛК (Haritoglou C. et al., 2011).

Отже, наявні дані дозволяють розглядати АЛК як дуже перспективний препарат, що має протективний ефект на механізми розвитку нейропатії та інших ускладнень ЦД.

Нерозв'язаними залишаються питання про адекватні дози АЛК, тривалість застосування і критерії ефективності, а також щодо рівня глікемії, при якому можна досягати максимального ефекту від застосування препарату.

Основним методом профілактики ДН при ЦД є підтримання стабільного (цільового) рівня глікемії, який запобігає активації процесів окислювального стресу. Досягнення стабільної компенсації захворювання і використання патогенетичних засобів із доведеним терапевтичним ефектом (Берлігтон) є важливими і необхідними способами корекції окислювального стресу у хворих на ЦД і з ураженням нервової системи.

Зазвичай рекомендується розпочинати лікування з внутрішньовенного введення АЛК у дозі 600 мг

впродовж двох тижнів із подальшим переходом на пероральний прийом протягом тривалого часу, оскільки короткі курси терапії не супроводжуються значними змінами в стані здоров'я хворих.

Слід також ураховувати, що використання більшої дози АЛК при внутрішньовенному введенні недоцільне, оскільки ефект від використання 600 і 1200 мг ідентичний. Як показали дослідження, застосування препарату перспективне у складі комплексної терапії хворих на ЦД із хронічною серцевою недостатністю і порушеннями варіабельності серцевого ритму.

Останнім часом обґрунтовується необхідність прийому антиоксидантів (АЛК) з метою профілактики і лікування станів, що супроводжуються розвитком окислювального стресу, у тому числі і еректильної дисфункції (Калинченко С.Ю., Ворлов Л.О., 2012). Відомо, що ерекція — складний нейрогуморально-судинний феномен, якість якого залежить від психоемоційного статусу, функціонального стану судинної стінки (ендотелію), нервових волокон і аферентних адренергічних закінчень (адекватна активність нейрогенної синтетики оксиду азоту). Загальноприйнята стратегія лікування еректильної дисфункції препаратами інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу виправдана, зважаючи на високу ефективність цього класу лікарських засобів. Однак монотерапія інгібіторами фосфодіестерази 5-го типу не може комплексно впливати на всі чинники патогенезу еректильної дисфункції, тому має неповноцінний терапевтичний ефект, який слабшає з часом за умови відсутності патогенетичного лікування.

Таблиця 1. Характеристика 15 протоколів досліджень АЛК при ДН, включених до метааналізу (European Journal of Endocrinology, 2012)

Дослідження	n (Л/К)	Середній вік (Л/К)	Вид терапії		Доза АЛК, мг/добу	Тривалість, дні
			Л	К		
Zhao Y.Y. (2008)	75 (39/36)	54,5/55,3	A + M	M	600	21
Zou J.J. і співавт. (2008)	60 (30/30)	65,0/66,0	A + P + M	P + M	600	14
Huang H. і співавт. (2008)	60 (30/30)	62,3/63,4	A + P	P	600	14
Zhang X.L. і співавт. (2009)	60 (30/30)	58,8/59,0	A + M	M	600	21
Suo L.N. і Zhang D. (2009)	64 (32/32)	62,3/63,1	A + M	M	600	14
Li J. і Xu Q.L. (2008)	90 (45/45)	43,9/47,6	A + G	G	600	14
Wang J. (2009)	80 (40/40)	55,9/57,6	A + M	M	600	28
Wu Y.X. і співавт. (2008)	86 (46/40)	60,0/61,0	A + P	P	450	14
Fu Y. (2008)	67 (33/34)	50,0/54,0	A + M	M	300	21
Li H.J. (2008)	78 (39/39)	58,6/57,1	A + M	M	600	21
Xia W. і співавт. (2008)	74 (38/36)	61,7/62,0	A + V	V	600	21
Chen L.Y і співавт. (2008)	38 (19/19)	51,8/53,7	A + P	P	600	14
Lu Y.H. (2009)	50 (27/23)	56,1/56,2	A + L	L	600	21
Qiao Y.C. (2009)	96 (48/48)	54,0/54,0	A + M	M	600	21
Zhou L. (2009)	80 (40/40)	52,3/53,4	A + C	C	600	21

Примітки: Л — група лікування; К — група контролю; А — АЛК; М — метилкобаламін; P — простагландин E₁; G — ін'єкції екстракту гінкго білоба; V — вітамін B₁₂; L — лігустрозин; C — цилостазол.

Крім того, у клінічній практиці лікарі здебільшого займаються виявленням і лікуванням виключно ДН, тоді як поширеність дисгормональної (асоційованої з віком) і алкогольної нейропатії анітрохи не менша (Salinthon S. et al., 2008). Незалежно від патогенезу нейропатії патофізіологічні механізми її розвитку однакові і зводяться до порушення енергетичного обміну і активації окислювального стресу в клітинах нервової тканини.

Тому слід зазначити ще один дуже важливий ефект регулярного прийому препаратів АЛК, а саме нормалізацію функції печінки (рівня трансаміназ) та її гістологічної структури. Не випадково терапія АЛК входить до стандарту лікування гепатитів будь-якої етіології, цирозу печінки, неалкогольного стеатогепатозу.

Отже, препарати АЛК слід призначати також з метою профілактики і лікування еректильної дисфункції, алкогольного і неалкогольного стеатогепатозу, інсулінорезистентності.

Застосування АЛК сприяє значному зменшенню клінічної симптоматики, пов'язаної з ДН, поліпшує стан периферичної нервової системи, дозволяє піднести на новий щабель якість життя пацієнта.

Успіх у медицині насамперед залежить від сучасного технологічного устаткування і високої компетентності медичного персоналу. Крім того, наш досвід показує, що тривалий успіх у медицині також залежить від того, наскільки серйозно ставляться до індивідуальних потреб пацієнта.

Список літератури

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2005. — 512 с.
2. Mollo R., Zaccardi E., Scalone G. et al. Effect of α -lipoic acid on platelet reactivity in type 1 diabetic patients // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35, № 2. — P. 196-197.
3. Salinthon S., Yadav V., Schillace R.V. et al. Lipoic acid attenuates inflammation via cAMP and protein kinase A signaling // *PLoS One*. — 2010. — Vol. 5, № 9. — P. 30-58.
4. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi E., Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione

peroxidase of type 2 diabetic patients // *Saudi. Med. J.* — 2011. — Vol. 32, № 6. — P. 584-588.

5. Porasuphatana S., Suddee S., Nartnampong A. et al. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha-lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* — 2012. — Vol. 21, № 1. — P. 12-21.

6. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. — 1995. — Vol. 38, № 12. — P. 1425-1433.

7. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, № 9. — P. 2054-2060.

8. McIllduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy // *Ther. Clin. Risk. Manag.* — 2011. — Vol. 7. — P. 377-385.

9. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and metaanalysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 167, № 4. — P. 465-471.

10. Bertolotto E., Massone A. Combination of alpha lipoic acid and superoxide dismutase leads to physiological and symptomatic improvements in diabetic neuropathy // *Drugs*. — 2012. — Vol. 12, № 1. — P. 29-34.

11. Wang L., Wu C.G., Fang C.Q. et al. The protective effect of α -Lipoic acid on mitochondria in the kidney of diabetic rats // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2013. — Vol. 6, № 2. — P. 90-97.

12. Heinisch B.B., Francesconi M., Mittermayer E. et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 40, № 2. — P. 148-154.

13. Haritoglou C., Gerss J., Hammes H.P. et al. Alpha-lipoic acid for the prevention of diabetic macular edema // *Ophthalmologica*. — 2011. — Vol. 226, № 3. — P. 127-137.

14. Papanas N., Vinik A., Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 7. — P. 682-690.

Отримано 10.05.13 □

Паньків В.І.

Український НПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ

УПРАВЛЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ: ОРИЕНТАЦИЯ НА ПАЦИЕНТА

Резюме. В статье освещаются вопросы патогенеза и лечения диабетической нейропатии — одного из наиболее частых осложнений сахарного диабета. Подробно представлены эффекты альфа-липоевой кислоты — препарата первой линии в лечении диабетической нейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, альфа-липоевая кислота, Берлитион.

Pankiv V.I.

Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

MANAGEMENT OF DIABETIC NEUROPATHY: FOCUS ON PATIENT

Summary. The article highlights the questions of pathogenesis and treatment of diabetic neuropathy — one of the most frequent complications of diabetes mellitus. The effects of alpha-lipoic acid — first-line drug in the treatment of diabetic neuropathy — are considered in detail.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, alpha-lipoic acid, Berlithion.