

Корекція центральних проявів діабетичної нейропатії

Н.М. ЖЕРДЬОВА, к. мед. н.

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Резюме

Коррекция центральных проявлений диабетической нейропатии

Н.Н. Жердева

Патология периферической нервной системы при сахарном диабете изучена достаточно хорошо, в то время как состояние центральной нервной системы, а именно проявления диабетической энцефалопатии, требует дальнейшего исследования. Было обследовано 60 пациентов, больных сахарным диабетом 2-го типа, которые были распределены на 2 группы по 30 человек. Первая группа состояла из пациентов с диагностированной диабетической периферической нейропатией (ДПН), вторая – без нейропатии. Пациенты с ДПН получали препарат Мильгамма® в виде внутримышечных инъекций и перорально в форме таблеток в течение 1 месяца. При помощи тестов все пациенты были обследованы на наличие когнитивных нарушений до и после лечения. Результаты данного исследования показали, что у пациентов с сахарным диабетом и ДПН достоверно более выражены когнитивные нарушения по сравнению с группой пациентов без ДПН. Лечение препаратом Мильгамма® достоверно улучшало состояние когнитивной сферы.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия, когнитивные нарушения, деменция, бенфотиамин

Summary

Correction of the central implications diabetic neuropathy

N.N. Zherdiovа

The pathology of peripheric nervous system is studied well enough, while the condition of the central nervous system, namely a diabetic encephalopathy demands the further research. We had been investigated 60 patients with diabetes mellitus type 2. Which have been in turn divided into 2 groups on 30 persons. The first group consisted of patients with diagnosed diabetic peripheric neuropathy (DPN), the second - without neuropathy. Patients with DPN received a treatment of Milgammа® in the form of intramuscular injections and oral reception within 1 month. By means of tests all patients have been surveyed on presence cognitive disturbances before treatment. Results of the given research have shown that at patients with a diabetes and DPN are statistical significant more expressed cognitive disturbances in comparison with group of patients without DPN. Treatment by Milgammа® has statistical significant improved a condition cognitive area.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, cognitive disturbances, dementia, benfotiamine

У зв'язку з покращенням методів самоконтролю тривалість життя хворих на цукровий діабет (ЦД) збільшилась, а з нею збільшилась кількість пізніх ускладнень цукрового діабету, і перше місце серед них належить діабетичній нейропатії.

Дослідження, присвячені діабетичній нейропатії (ДН), незважаючи на повноцінність цукрознижувальної терапії, вказують на подальше прогресування цього ускладнення. Безумовно, декомпенсація ЦД є основним фактором прогресування ДН. Проте метаболічні порушення зберігаються навіть за умов нормального рівня глікемії. Тому лікування та профілактика ДН має важливе значення.

Нервова система є однією з головних мішеней для ЦД [1, 2]. Патологія периферичної нервової системи досить добре вивчена, але при цьому стан центральної нервової системи потребує подальшого вивчення. Одним із проявів центральної ДН є діабетична енцефалопатія (ДЕ), прояви якої різноманітні.

Проте в чистому вигляді ДЕ зустрічається виключно у хворих з інсулінозалежним ЦД молодого віку, оскільки зі збільшенням віку пацієнта та тривалості захворювання починають прогресувати церебральні судинні порушення, зумовлені розвитком артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії, автономної нейропатії.

Діабетична енцефалопатія розвивається поступово, прояви її неспецифічні. Найбільш часто розвиваються когнітивні порушення, які проявляються зниженням пам'яті, уваги, затримкою мислення,

апатією, депресією [3, 4]. У хворих на ЦД когнітивні порушення виявляються у 25,0% пацієнтів, в тому числі у 6,0% – деменція, у 19,0% – помірні когнітивні порушення [5].

Когнітивні прояви у хворих на ЦД 2-го типу частіше бувають легкими та помірними, але відмічається і деменція, при якій загальне зниження когнітивних функцій обмежує повсякденну активність [6]. В ряді проспективних великомасштабних досліджень було показано, що хворі з ЦД мають підвищений ризик дементних порушень. За даними мета-аналізу ризик розвитку деменції у хворих на ЦД підвищується у 1,6 разу, ризик судинної деменції – у 2–2,6 разу, а ризик розвитку хвороби Альцгеймера – у 1,5 рази незалежно від віку хворого [6, 7].

Кореляція між когнітивними порушеннями та гіперглікемією підтверджена у низці досліджень. Показано, що швидкий підйом рівня глікемії пов'язаний зі зниженням уваги та інших нейродинамічних функцій [4, 8]. Вплив хронічної гіперглікемії може бути і більш вираженим за рахунок утворення кінцевих продуктів глікозилювання (КПГ), активації альтернативного поліолового та гексозного метаболічних шляхів, активації протеїнази С та запальних процесів у тканинах головного мозку [3]. Також важливу роль у розвитку когнітивної дисфункції відіграє цереброваскулярна та нейродегенеративна патологія, що прискорюється за рахунок метаболічних процесів, а також гіпоглікемічних епізодів [9, 10]. Результати ряду досліджень показали,

БЕНФОТІАМІН – це:

- Унікальна жиророзчинна субстанція^{1,2}, яка допомогла перемогти бері-бері в Японії
- Революційна біодоступність^{1,2} (у 8–10 разів вища, ніж у тіаміну, вільно долає гематоенцефалічний бар'єр)
- Здатність накопичуватися в органах-мішенях та утворювати депо² (нервова тканина, мозок, м'язи, печінка, нирки)
- Виражені фармакологічні ефекти тіаміну² (в 5–25 разів вищі, ніж у тіаміну) – знеболюючий, протизапальний, міорелаксуючий, прискорення проведення нервового імпульсу, покращення перфузії тканин.
- Безпечність¹ – переносимість в 6 разів краща порівняно з водорозчинними формами тіаміну.
- Якість та досвід³ – виробляється тільки на території Німеччини вже понад 15 років. З успіхом застосовується в 15 країнах світу.

НІМЕЦЬКА
ЯКІСТЬ



УСВІДОМЛЕНИЙ ВИБІР ВІТАМІНОТЕРАПІЇ!

- ✓ неврити
- ✓ невралгії
- ✓ полінейропатії
- ✓ міалгії
- ✓ корінцевий синдром
- ✓ дефіцит вітамінів групи В

БЕЗБОЛІСНА
ІН'ЄКЦІЯ,
ВСЬОГО 2 мл!

МІЛЬГАМА®



Р. С. № UA/6049/02/01

ПАНАЦЕЯ
2010



Р. С. № UA/6049/01/01

Мільгама® ін'єкції

Склад:

діючі речовини: 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг; ціанокобаламіну 500 мкг; допоміжні речовини: лідокаїну гідрохлорид, бензиловий спирт, натрію поліфосфат, калію гексаціаноферат III, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Показання:

Неврологічні захворювання різного походження, неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), міалгії, корінцевий синдром, ретробульбарний неврит, оперізувальний лишай, параліч лицьового нерва, як зміцнювальний засіб.

Побічні ефекти:

В поодиноких випадках – пльгивість, вугрові висипи, кропив'янка. Описані поодинокі випадки розвитку реакції підвищеної чутливості (шкірні висипи, порушення дихання, анафілактичний шок, набряк Квінке). Розвиток системних реакцій у вигляді запаморочення, нудоти, аритмії, брадикардії, судом можливий у разі дуже швидкого парентерального введення.

Мільгама® таблетки

Склад:

1 таблетка містить: бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг; допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон К 30, тальк, гліцериди парціальні високоланцогові. Покриття: шелақ, сахароза, кальцію карбонат (Е 170), тальк, акація, крохмаль кукурудзяний, титану діоксид (Е 171), кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон К 30, макрогол 6000, гліцерин 85 %, полісорбат 80, гліколевий віск.

Показання:

Як засіб для симптоматичної терапії захворювань нервової системи різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), міалгії, корінцеві синдроми, ретробульбарні неврити, герпетичні ураження (оперізувальний лишай), парези лицьового нерва, при системних неврологічних захворюваннях, зумовлених доведеним дефіцитом вітамінів В1, В6 і В12.

Побічні ефекти: У рідких випадках – шкірний висип, свербіж, диспептичні явища, шоківий стан.

1. Малый В.Д. Бенфотиамина: вчера, сегодня, завтра. Международный неврологический журнал. № 2 (6), 2006

2. Громова О.А., Гупало Е.М., А.А. Никонов. Клиническая фармакология тиамин и бенфотиамина: «старые» показания – новые механизмы молекулярного действия. Журнал «Трудный пациент». № 2–3, 2008

3. Milgamma data files

Інформація про лікарський засіб.

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

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua



що розвиток деменції при ЦД відбувається за рахунок ураження малих мозкових судин, що, в свою чергу, призводить до дифузної патології білої речовини головного мозку, виникнення множинних лакунарних вогнищ та мікроінфарктів [3]. Роль мікрovasкулярної патології у розвитку деменції підтверджується кореляцією між когнітивними порушеннями, змінами на МРТ (лакунарні інфаркти, мікрогеморагії, церебральна атрофія) та станом судин сітківки [11, 12]. Причина ураження малих церебральних судин при ЦД не досить ясна. Вважають, що формування кінцевих продуктів глікозилювання та активація альтернативних шляхів вуглеводного метаболізму сприяє розвитку окислювального стресу, що призводить до ураження ендотелію судин та розвитку ішемії мозку. Виходячи з патогенезу діабетичної нейропатії, лікування має бути спрямоване на блокування патологічних шляхів розпаду глюкози. В організмі людини є альтернативний шлях утилізації глюкози до кінцевих продуктів (вуглекислого газу та води) – це пентозофосфатний шунт, який активується за умови підвищення активності ферменту транскетолази на 100%.

Створення таких необхідних умов можливо на сьогоднішній день за допомогою бенфотіаміну (жиророзчинного деривату тіаміну), який підвищує активність транскетолази на 400%, тоді як водорозчинний тіамін – лише на 20% (за даними професора Нью-Йоркського медичного коледжу А. Ейнштейна). Результати проведених численних клінічних досліджень довели високу ефективність бенфотіаміну в лікуванні ускладнень ЦД, а саме полінейропатії [13, 14].

Таким чином, хворим на ЦД 2-го типу необхідна рання діагностика наявності ураження нервової системи – діабетичної нейропатії та проведення патогенетичного лікування.

Метою дослідження було визначити наявність центральної діабетичної нейропатії у хворих на ЦД 2-го типу та провести корекцію виявлених порушень за допомогою препарату Мільгама® (компанія «Вьорваг Фарма», Німеччина).

Матеріали та методи дослідження

Було відібрано 60 хворих на ЦД 2-го типу, яких було розподілено на 2 групи по 30 осіб. До першої групи були віднесені хворі з діабетичною периферичною нейропатією (ДПН), до другої – без нейропатії. Діагностику ДН проводили за допомогою градуїрованого камертону. Перша група включала 19 чоловіків та 11 жінок, середній вік яких становив $59,17 \pm 0,96$ року. Індекс маси тіла (ІМТ) в середньому становив $31,13 \pm 0,79$ кг/м², тривалість ЦД – $10,7 \pm 1,36$ року. Десять пацієнтів перебували на інсулінотерапії, 20 осіб одержували пероральні цукрознижувальні препарати. До другої групи хворих без ДПН увійшли 10 жінок та 20 чоловіків, середній вік становив $57,90 \pm 1,16$ року. ІМТ – $34,62 \pm 1,22$ кг/м², тривалість ЦД – $7,3 \pm 0,77$ року. Із них на інсулінотерапії перебували 12 пацієнтів, 18 осіб одержували пероральні цукрознижувальні препарати. Цукрознижувальна терапія не змінювалася протягом всього дослідження. Критерії виключення: гостре порушення мозкового кровообігу, черепно-мозкова травма в анамнезі.

Всім пацієнтам визначали на початку і в кінці дослідження рівень глікемії натще, проводили вимірювання систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ), пульсу. Рівень глікозилюваного гемоглобіну визначали тільки на початку дослідження.

Оцінка порушення когнітивних проявів проводилася за допомогою таких методів:

- тест 5 слів, заучування 10 слів;
- проба Шульте;
- шкала оцінки психічного статусу (MMSE);
- батарея тестів на лобну дисфункцію (БЛД);
- оцінка тесту малювання годинника.

Якщо при дослідженні шкали MMSE, яка включала визначення орієнтування у часі, місці, запам'ятовування, концентрацію уваги та рахування, згадування, мовлення та праксис, хворий набирив 30–28 балів – це означало відсутність когнітивних порушень, 27–24 бали – преддементні когнітивні порушення, 23–20 балів – легкі дементні порушення, 19–11 балів – помірні порушення, ≥ 10 балів – тяжка деменція. БЛД включала визначення концептуалізації, швидкості мовлення, динамічного праксису, просту та складну реакцію вибору та дослідження хапальних рефлексів. Якщо пацієнт набирив 18–16 балів – це відповідало нормальним когнітивним функціям, 15–12 балів – свідчило про помірну лобну дисфункцію за відсутності деменції, ≥ 11 балів – про деменцію лобного типу.

Також хворому пропонували намалювати годинник, який показує певний час. Якщо зображений годинник оцінювався у 8 балів і нижче, це свідчило про клінічно значимі когнітивні порушення. Якщо при проведенні тесту «5 слів» хворий згадував менше 8 слів, це також оцінювалось як прояв когнітивних порушень. При оцінці уваги за спеціальними таблицями Шульте, у яких розміщені цифри від 1 до 25 у довільному порядку, пацієнт без когнітивних порушень повинен виконати пробу Шульте за 25–30 секунд.

Всі хворі, у яких була діагностована ДПН, отримували препарат Мільгама® у вигляді ін'єкцій 2,0 мл 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 10 днів і паралельно перорально препарат Мільгама® у формі таблеток – по 1 таблетці на добу протягом 30 днів. Дослідження когнітивних порушень проводили на початку і в кінці дослідження. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням парного t-критерію Стюдента.

Результати та їх обговорення

За результатами, що наведено в таблиці 1, групи хворих за рівнем глікозилюваного гемоглобіну, глікемії натще, показниками ДАТ вірогідно не відрізнялися між собою до початку лікування. Деяко підвищеним був САТ та частота пульсу в групі хворих з ДПН.

При проведенні тесту «5 слів» в групі хворих без ДПН показники були в межах нормальних значень і становили $8,10 \pm 0,20$ слова; у хворих із ДПН до лікування відмічалася наявність когнітивних порушень $6,43 \pm 0,40$ слова, достовірно покращилося виконання тесту після проведеного лікування – $8,36 \pm 0,22$ слова (рис. 1).

При виконанні тесту малювання годинника, який є одним із найбільш легких у виконанні, але й інформативним, пацієнти групи з ДПН до лікування малювали з оцінкою $6,46 \pm 0,43$ бала, тобто стрілки не виконували свою функцію – не показували заданий час. Після проведеного лікування відбулося достовірне покращення виконання тесту, в середньому оцінка становила $8,46 \pm 0,24$ бала. В групі пацієнтів без ДПН тест був оцінений у $9,06 \pm 0,25$ бала, що відповідало нормальному виконанню.

Таблиця 1. Динаміка досліджуваних показників під впливом проведеного лікування в групі хворих з діабетичною периферичною нейропатією порівняно з групою без нейропатії

Показник	Група хворих		
	з ДПН до лікування	з ДПН після лікування	без ДПН
HbA _{1c}	8,97±0,21		8,39±0,48
Глікемія натще, ммоль/л	9,32±0,61	7,83±0,35	9,65±0,49
САТ, мм рт.ст.	137,14±2,86	132,37±2,96	131,43±1,63*
ДАТ, мм рт.ст.	79,62±2,40	75,66±1,17	78,86±1,16
Пульс, уд./хв	79,62±1,68	75,32±1,20	72,90±1,38*

Примітки: * – вірогідна відмінність показників в групі хворих без нейропатії від даних групи хворих з діабетичною периферичною нейропатією до лікування (p<0,05); ДПН – діабетична периферична нейропатія, HbA_{1c} – глікозильований гемоглобін, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

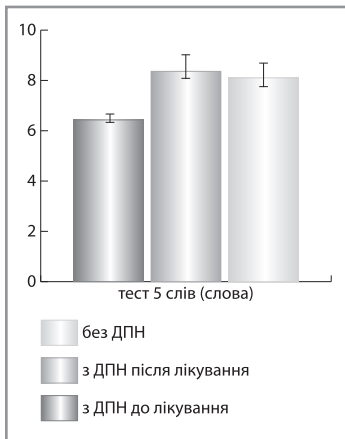


Рис. 1. Динаміка змін виконання тесту «5 слів» у хворих на цукровий діабет з діабетичною периферичною нейропатією (ДПН) до та після лікування

На рисунку 2 наведено приклад виконання тесту малювання годинника хворим з ДПН до та після лікування.

При проведенні тесту Шульте як у першій, так і в другій групі швидкість виконання перевищувала нормальні показники. Однак особи без ДПН пошук цифр виконували швидше, ніж група хворих з ДПН. Після проведеного лікування достовірно покращилася швидкість проведення тесту (табл. 2).

У хворих першої групи результати БЛД свідчили про наявність помірної лобної дисфункції за відсутності деменції, після проведеного курсу лікування результати відповідали

нормальним когнітивним функціям. У пацієнтів без ДПН за даними БЛД відхилень виявлено не було, тоді як за даними MMSE спостерігалися преддементні когнітивні порушення. Проте дані цієї групи були достовірно кращими, ніж у групі з ДПН, де преддементні порушення межували з легкими проявами деменції. Після проведеного лікування відзначено достовірно покращення результатів отриманих даних.

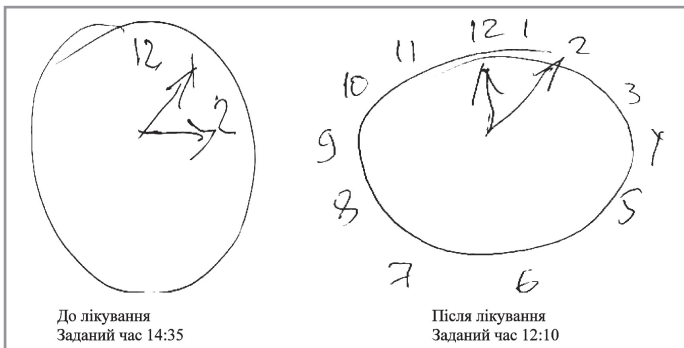


Рис. 2. Тест малювання годинника хворим на цукровий діабет з діабетичною периферичною нейропатією

Таблиця 2. Динаміка змін виконання тестів у хворих на цукровий діабет з діабетичною периферичною нейропатією до та після лікування

Тест	Група хворих		
	з ДПН до лікування	з ДПН після лікування	без ДПН
Проба Шульте, с	56,33±2,14	46,38±1,41*	48,81±1,81**
ММЕС, бали	24,03±0,65	27,56±0,35*	27,03±0,39**
БЛД, бали	12,6±0,44	16,3М0,44*	16,66±0,25**

Примітки: * – вірогідна відмінність від даних до лікування (p<0,05), ** – вірогідна відмінність даних групи з ДПН до лікування від групи без ДПН (p<0,05); ДПН – діабетична периферична нейропатія.

Висновки

1. Результати даного дослідження вказують на той факт, що у пацієнтів, хворих на ЦД з ДПН, значно виражені прояви когнітивних порушень порівняно з групою хворих без наявності діабетичної нейропатії.
2. Всім хворим на ЦД необхідно проводити діагностику когнітивної сфери для раннього та своєчасного виявлення когнітивних порушень та розвитку деменції.
3. Результати проведеного дослідження дозволяють стверджувати, що комбінована схема призначення препаратів Мільгама® у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій та перорального прийому препарату достовірно покращує стан хворих з ЦД і порушенням когнітивної сфери вже через 1 місяць від початку лікування.
4. Відомо, що у якості патогенетичного лікування ДПН рекомендують використання альфа-ліпоевої кислоти та бенфотіаміну. У зв'язку з тим, що порушення когнітивної функції є проявом центральної нейропатії, препарат Мільгама® у формі таблеток за рахунок наявності у своєму складі бенфотіаміну може бути рекомендований з метою корекції проявів центральної нейропатії у хворих на цукровий діабет.

Література

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Основы патогенеза и терапии. – М., 2003.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. – М., 2003.
3. Craft S. The Role of Metabolic Disorders in Alzheimer Disease and Vascular Dementia // Arch. Neurol. – 2009. – Vol. 66. – P. 300–305.
4. Mijnhout G.S., Scheltens P., Diamant M. et al. Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 1447–1448.
5. Strachan M.W.J., Reynolds R.M., Friar B.M. The relationship between type 2 diabetes and dementia // Br. Med. Bulletin. – 2008. – Vol. 88. – P. 131–146.
6. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review // Lancet Neurol. – 2006. – Vol. 5. – P. 64–74.
7. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y. et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in a multi-ethnic cohort // Am. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 154. – P. 635–641.
8. Abbatecola A.M., Rizzo M.R., Barbieri M. et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics // Neurology. – 2006. – Vol. 67. – P. 235–240.
9. Nelson P.T. et al. Human cerebral neuropathology of type 2 diabetes mellitus // Biochim. Biophys. Acta. – 2008. – Vol. 1792. – P. 454–469.
10. Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K. et al. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 1565–1572.
11. van Harten B., de Leeuw F., Weinstein H.C. et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 2539–2548.
12. van Harten B., Oosterman J., Muslimovic D. et al. Cognitive impairment MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus // Age and Aging. – 2007. – Vol. 36. – P. 164–170.
13. 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. Ther. – 2005. – Vol. 43 (2). – P. 71–77.
14. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2008. – Vol. 116 (10). – P. 600–605.