

А.В. Гарницька, Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, кафедра діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Ефективність впливу терапії комплексом вітамінів групи В на перебіг діабетичної нейропатії

Найчастішим ускладненням при цукровому діабеті (ЦД) обох типів є діабетична полінейропатія (ДПНП). Згідно з результатами великого дослідження EURODIAB IDDM частота ДПНП серед пацієнтів із ЦД становить 36,6% [1]. У численних дослідженнях встановлено, що при початковій маніфестації ЦД у 3,5-6,1% випадків уже з'являються певні клінічні ознаки ДПНП [2]. Через 5 років від початку захворювання їх виявляють у 12,5-14,5% хворих на ЦД, через 10 років – у 20-25%, через 15 років – у 23-27%, через 25 років – у 55-65%.

Відповідно до сучасних даних частота ДПНП у пацієнтів із ЦД прогресивно підвищується в міру наростання та збільшення тривалості гіперглікемії, межі коливань становлять від 8 до 100%, що зумовлено використанням різних критеріїв її діагностики. Нейропатія різко знижує якість життя та погіршує прогноз пацієнтів з діабетом: у 50-75% випадків вона є причиною нетравматичних ампутацій кінцівок та ранньої інвалідизації [3]. Лікування таких хворих – спільне завдання невропатологів, ендокринологів, терапевтів і сімейних лікарів. Пріоритетним напрямом у профілактиці та лікуванні ДПНП має бути суворий контроль глікемії у пацієнтів із ЦД, оскільки саме рівень глюкози в крові та тканинах визначає прогноз та ймовірність розвитку всіх діабетичних ускладнень. Окрім боротьби з гіперглікемією, багато авторів пов'язують певні перспективи в терапії ДПНП з проведенням профілактичного лікування, спрямованого на покращення метаболізму нервової тканини [4]. У сучасному лікарському арсеналі наявні ефективні

засоби для додаткового впливу на патогенетичні прояви та симптоми ДПНП. Це препарати α -ліпоєвої кислоти, нейротропні вітаміни та засоби, що зменшують прояви больового синдрому [2, 5].

Патогенетично обґрунтованим у лікуванні ДПНП є використання вітамінів групи В завдяки їх специфічній нейротропній дії. Вітаміни групи В широко призначають у якості метаболічної терапії з метою поліпшення функції периферійних вегетативних нервових волокон та уповільнення прогресування ускладнень і зменшення інтенсивності больового синдрому [6, 7].

У корекції порушень обміну, які виникають на тлі ЦД, важлива роль належить анаболічній функції нейротропного вітаміну – ціанкобаламіну (B_{12}) [8]. Для лікування ДПНП найбільше значення має властивість вітаміну B_{12} відновлювати структуру мієлінової оболонки та зменшувати нейрогенний біль. У терапії полінейропатії можливе застосування як кожного з нейротропних вітамінів окремо, так і їх комплексів [9, 10].

Мета дослідження: вивчення впливу комплексу вітамінів групи В на перебіг ДПНП і функціональний стан нервових волокон у пацієнтів із ЦД та оптимізація при цьому терапії ДПНП.

Матеріали та методи

До участі в дослідженні залучили 25 хворих на ЦД 2 типу з ДПНП, із них 8 чоловіків (32%) та, відповідно, 17 жінок (68%). Середній вік пацієнтів – 59 ± 15 років. Середні показники глікемії на теще знаходилися в межах $8,46 \pm 1,8$ ммоль/л. Дані надано як середнє з відхиленням.

У дослідженні взяли участь хворі з вираженою нейропатією – 7 пацієнтів

містить 100 мг тіаміну, 100 мг піридоксину, 1000 мкг ціанкобаламіну; Нейрорубін-Форте Лактаб містить 200 мг тіаміну, 50 мг піридоксину, 1000 мкг ціанкобаламіну. Саме цей препарат було обрано завдяки високому вмісту ціанкобаламіну в обох формах випуску з метою відновлення структури мієлінової оболонки, покращення нервової провідності та зменшення нейрогенного болю.

Статистичну обробку проводили після створення бази даних у системі Microsoft Excel. Порівняння значень порогу сприйняття струму (ПСС) кожного чутливого волокна в різних групах пацієнтів у ході обстеження здійснювали за допомогою парного двовибіркового t-тесту. Розбіжності вважали вірогідними за рівня $p < 0,05$. Величину показника статистичної достовірності різниці p (у разі використання тесту Фішера – загальноприйнятого статистичного тесту для порівняння відносних величин) використовували під час порівняння частоти виявлення нейропатії (за шкалою NSS) легкого та середнього ступеня тяжкості на різних етапах лікування. Розбіжності вважали вірогідними за рівня $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Визначено середнє значення ПСС різних чутливих волокон у групі хворих на ЦД до лікування, після ін'єкцій комплексу вітамінів групи В та після повного курсу терапії. Результати наведено на рисунку 1.

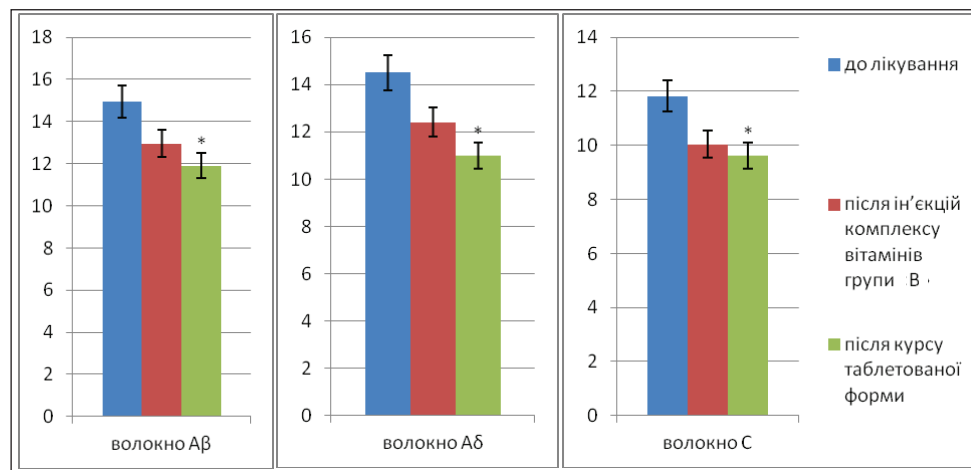


Рис. 1. Середні значення ПСС різних чутливих волокон у групі хворих на ЦД до лікування, після ін'єкцій комплексу вітамінів групи В та після повного курсу терапії

*Достовірність різниці величини ПСС ($p < 0,05$) під час порівняння з показниками до лікування.

(28%), ДПНП середньої тяжкості – 16 пацієнтів (64%) та з гіперестезією (підвищеною чутливістю) – 2 пацієнти (8%) за даними нейрометрії.

Залежно від тривалості діабету хворих розподілили на групи: пацієнти із тривалістю ЦД до 5 років – 7 осіб (28%), 5-10 років – 12 (48%), понад 10 років – 6 (24%).

У якості цукрознижувальної терапії 20 пацієнтів отримували пероральні цукрознижувальні препарати, 4 хворих – інсулінотерапію та один пацієнт із ЦД легкого ступеня перебував на дієтотерапії.

Для оцінки ступеня тяжкості ДПНП й оцінки ефективності лікування комплексом вітамінів групи В хворих було обстежено із застосуванням об'єктивного методу діагностики – нейрометрії та неврологічних шкал NSS (Neurological Symptoms Score) і NDS (Neuropathy Disability Score). Під час нейрометрії використовують три різні частоти електричного струму, що дозволяє виконати тестування різних нервових волокон: 2000 Гц для стимуляції товстих мієлінізованих волокон Аβ, 250 Гц для стимуляції тонких мієлінізованих волокон Аδ, 5 Гц для стимуляції тонких немієлінізованих волокон. Обстеження проводили тричі: до лікування, після ін'єкцій комплексу вітамінів групи В (курс із 15 ін'єкцій Нейрорубіну внутрішньом'язово) та після повного курсу таблетованої форми (пероральний прийом препарату Нейрорубін-Форте Лактаб протягом 6 тижнів по 1 таблетці двічі на добу). Препарат Нейрорубін

З вищевикладеного видно, що значно покращилася чутливість усіх досліджуваних периферійних волокон після повного курсу лікування препаратами, які містять комплекс вітамінів групи В. Достовірність різниці показника ПСС ($p < 0,05$) усіх досліджуваних нервових волокон спостерігалася під час порівняння після повного курсу терапії та до лікування.

Окрім нейрометрії, усіх пацієнтів обстежували за допомогою спеціальних шкал неврологічних порушень – NSS та NDS, що оцінюють рефлекси, вібраційну, больову, тактильну та температурну чутливість. Хворі з індексом до 5 балів за шкалою NSS мали легкий ступінь ДПНП, показники від 5 до 10 балів свідчили про середній ступінь проявів ДПНП, а пацієнти зі значеннями понад 10 балів за шкалою NSS страждали на важку форму ДПНП. За шкалою NDS: 0-4 бали – норма, 5-13 – нейропатія середньої тяжкості, 14-28 – виражена нейропатія.

Визначено середні показники чутливості (в балах) за шкалами NSS та NDS до лікування, після ін'єкцій комплексу вітамінів групи В та після повного курсу терапії. Результати обстеження наведено в таблиці.

Після лікування досягнуто зниження суми балів за неврологічною шкалою NSS ($p < 0,05$), що відповідає покращенню чутливості та зменшенню проявів ДПНП після повного курсу терапії вітамінами групи В.

В обстежених хворих було діагностовано нейропатію легкого та середнього



ТЕВА

Нейрорубін™

Вітаміни B_1 , B_6 , B_{12}

Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу

Препарат містить високі дози трьох вітамінів: B_1 , B_6 , B_{12} , які відіграють важливу роль у роботі нервової системи



Нейрорубін™. Склад: діючі речовини: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить тіаміну нітрату (вітамін B_1) 200 мг, піридоксину гідрохлориду (вітамін B_6) 50 мг, ціанкобаламіну (вітамін B_{12}) 1 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати вітаміну В, в комбинації з вітаміном В₆ і/або В₁₂. Код АТС А11Д В. **Показання.** Супутня терапія при неврологічних болях: невралгія; невротичні болі при гострих або хронічних невритах і поліневритах; токсичні ураження нервової тканини при алкоголізмі, діабетичній полінейропатії, інтоксикації лікарськими препаратами. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до вітамінів B_1 , B_6 , B_{12} . Вітамін В₆ протипоказано застосовувати при алергічних захворюваннях. Вітамін В₁₂ протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки в стадії загострення. Вітамін В₁₂ протипоказаний при еритремії, еритроцитозі, тромбоцитозі, псоріазі, тому що у хворих на псоріаз може розвинути так звана реакція спалаху на вітамін В₁₂, яка проявляється погіршенням симптомів захворювання. **Побічні ефекти.** Реакції гіперчутливості, анафілактичний шок, анафілаксія; алергічні реакції зустрічаються досить рідко; інгібується виділення пролактину; відчуття неспокою, нервово збудження, головний біль. **Виробник.** Мефа ЛПС, Дорнахерштрассе 114, СН-4147 Еш-Базель, Швейцарія. **Р.п. МОЗ України** на Нейрорубін-Форте Лактаб №ЦД/1950/02/01 від 19.07.2012. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Р.п. МОЗ України** на Нейрорубін™, розчин для ін'єкцій №ЦД/10051/01/01 від 01.10.2009. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА», вул. Фізкультури, 30-в, офіс 200, 03680, м. Київ. Тел.: +38 044 594 70 80, факс: +38 044 594 70 81
Повна інформація і повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування препарату. Затверджено до друку: квітень 2013. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Таблиця. Середні показники чутливості за шкалами NSS та NDS у різні періоди лікування

Неврологічна шкала, бали	До лікування	Після лікування препаратом Нейрорубін ампули	Після лікування препаратом Нейрорубін-Форте Лактаб
NSS	3,62±1,72	2,0±1,11*	1,54±1,22*
NDS	5,48±3,12	5,25±6,7	4,12±2,05

*p<0,05 під час порівняння до лікування.

ступеня тяжкості за шкалою NSS. Разом з цим унаслідок проведеного лікування після ін'єкцій комплексу вітамінів групи В та після повного курсу терапії співвідношення пацієнтів з нейропатією середнього та легкого ступенів тяжкості змінилося (рис. 2).

етапі лікування ДПНП для досягнення швидкого терапевтичного ефекту рекомендовано курс із 15 ін'єкцій Нейрорубіну з переходом на пероральний прийом препарату Нейрорубін-Форте Лактаб по 1 таблетці двічі на добу протягом 6 тижнів, що дає змогу посилити та

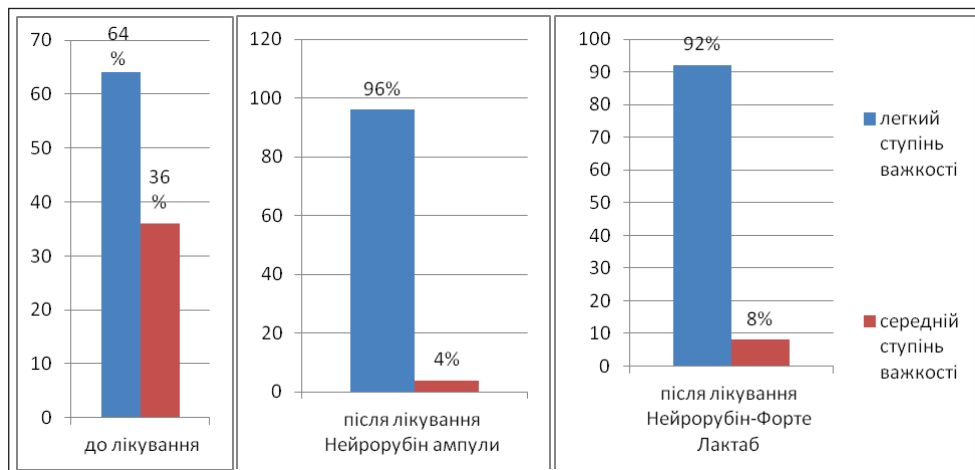


Рис. 2. Частота виявлення нейропатії різного ступеня тяжкості за шкалою NSS на різних етапах лікування

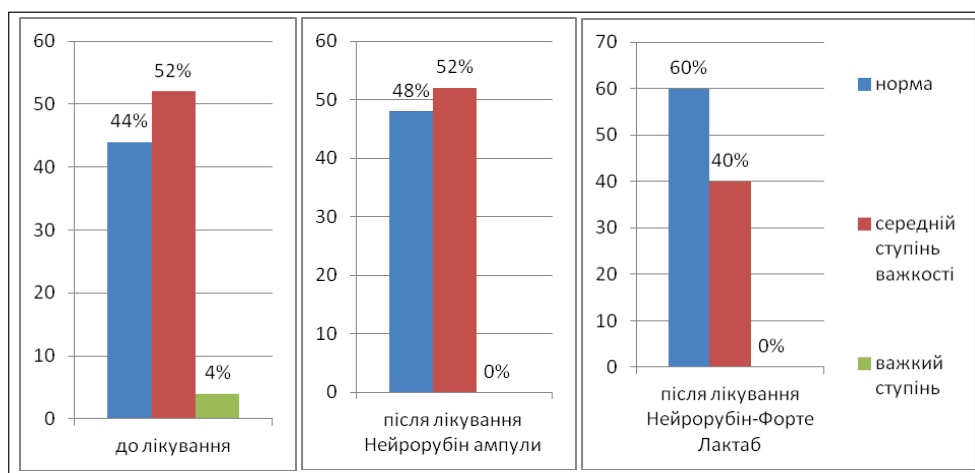


Рис. 3. Частота виявлення нейропатії різного ступеня тяжкості за шкалою NDS на різних етапах лікування

Нами проведено статистичний аналіз (тест Фішера) достовірності різниці в частоті виявлення нейропатії (за шкалою NSS) легкого та середнього ступеня тяжкості на різних етапах лікування. Після введення препарату ін'єкційно та після повного курсу терапії значно зросла частота діагностування ДПНП легкого ступеня (p<0,05).

На рисунку 3 наведено дані щодо частоти виявлення нейропатії легкого, середнього та важкого ступеня за шкалою NDS до лікування, після ін'єкцій комплексу вітамінів групи В та після повного курсу терапії.

Результати лікування, які оцінювали за шкалами неврологічних порушень NSS та NDS, показали, що у пацієнтів уже через два тижні терапії (після введення препарату ін'єкційно) достовірно покращилася чутливість нижніх кінцівок. Після повного курсу лікування кількість хворих з нейропатією легкого ступеня тяжкості (за даними відповідних неврологічних шкал) значно зросла.

Висновки

Підсумовуючи вищевикладене, можемо стверджувати, що на тлі використання препарату Нейрорубін значно підвищується чутливість нервових волокон, як мієлінізованих (АВ та Ад), так і немієлінізованих (С). Наявність двох лікарських форм препарату сприяє пролонгації та закріпленню лікувального ефекту. Результати проведених нами клінічних досліджень дозволили розробити алгоритм застосування препаратів Нейрорубін та Нейрорубін-Форте Лактаб. На початковому

продовжити терапевтичний ефект. Нейрорубін має добру переносимість та очікувану клінічну ефективність. Препарату належить важливе місце в комплексному лікуванні ДПНП.

Отже, призначення препаратів, які містять комплекс вітамінів групи В, хворим на ЦД у якості лікувального та профілактичного засобу для попередження розвитку пізніх ускладнень є обґрунтованим.

Література

- Тронько М.Д., Єфімов А.С., Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – № 1 (25). – С. 21-28.
- Воробьева О.В. Полинейропатии. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полинейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями // Consilium-medicum. – 2006; 8: 2.
- Мкртумян А.Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений // РМЖ. – 2002; 10: 17.
- Городецкий В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами: Методические рекомендации. – М.: ИД Медпрактика-М, 2004; 36.
- Бреговский В.Б. Больные формы диабетической полинейропатии нижних конечностей: современные представления и возможности лечения (обзор литературы) // Боль. – 2008. – № 1 (18). – С. 29-34.
- Vinik A.I. Advances in diabetes for the millennium: new treatments for diabetic neuropathies // MedGenMed. – 2004; 6 (Suppl 3): 13.
- Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией, эффект антиоксидантной терапии. Бюлл. экпер. биол. и мед. – 2000. – №10. – С. 437-442.
- Зиновьева О.Е. Роль нейротропных витаминов в патогенетической терапии диабетической невропатии // Consilium Medicum. 2009; 12: 43-7.
- Манушарова Р.А., Черкезов Д.И. Рациональное лечение диабетической невропатии, 2008; 23.
- Котов С.В., Калинин И.Г., Рудакова И.Г. Диабетическая невропатия. – М.: Медицина, 2000; 232.

Дайджест

Высокая частота стероид-индуцированной гипергликемии в стационарах

Целью исследования было оценить частоту стероид-индуцированной гипергликемии у пациентов стационара, получающих высокие дозы кортикостероидов (преднизон 25 мг/сут, дексаметазон 4 мг/сут, гидрокортизон 100 мг/сут и более) в течение не менее 48 часов.

В исследование было включено 80 больных, не страдающих диабетом и получавших высокие дозы кортикостероидов, у которых было выполнено 862 определения уровня глюкозы в крови. Средний уровень глюкозы крови ≥ 8 ммоль/л прослеживался у 38 (48%) пациентов и ≥ 10 ммоль/л – у 11 (14%) больных. У 69 (86%) пациентов по крайней мере один раз было выявлено повышение уровня глюкозы крови ≥ 8 ммоль/л и у 56 (70%) ≥ 10 ммоль/л. В 94% случаев гипергликемия развивалась в течение первых 48 часов. Если преднизолон вводили один раз в день утром, то пик уровня глюкозы наблюдался во второй половине дня и возвращался к исходному уровню на следующее утро.

Авторы сделали вывод о повышенной частоте стероид-индуцированной гипергликемии у пациентов, получающих высокие дозы кортикостероидов. Они акцентируют внимание на необходимости оценки уровня гликемии после начала лечения высокими дозами кортикостероидов и проведении его коррекции при необходимости.

Fong AC, Cheung NW. Diabetes Res Clin Pract. 2013 Jan 5

Зеленый чай оказывает нейропротекторный эффект при диабетической ретинопатии

Сегодня активно изучается потенциал зеленого чая в отношении защиты головного мозга от ишемии. Известно, что он является богатым источником полифенолов, в частности эпигаллокатехина галлата (EGCG). Целью этой экспериментальной работы было оценить влияние зеленого чая на сетчатку при диабетической ретинопатии.

Для этого у крыс со спонтанной гипертензией (SHR) и крыс линии Вистар-Кито был индуцирован сахарный диабет. Животные основной группы получали зеленый чай перорально в течение 12 нед, животные контрольной группы – воду.

У крыс с индуцированным диабетом было отмечено повышение уровней экспрессии глиального фибриллярного кислого белка, маркеров окислительного стресса в сетчатке и глутаминсинтетазы. Кроме того, наблюдалось уменьшение уровней окклюдина и транспортеров и рецепторов глутамата. У крыс SHR с диабетом также было обнаружено нарушение гемоторинального барьера и патологические результаты электроретинографии. В мюллеровских клетках, подвергшихся воздействию высоких концентраций глюкозы, была повышена продукция активных форм кислорода и глутаминсинтетазы и снижен уровень глутатиона, транспортеров и рецепторов глутамата. Точно так же и в клетках Агре-19

отмечено повышение продукции активных форм кислорода, которое сопровождалось снижением экспрессии клаудина-1 и транспортеров глутамата.

Применение зеленого чая полностью нивелировало все вышеупомянутые изменения у животных с диабетом, включая изменения в клетках сетчатки.

Был сделан вывод, что зеленый чай защищает сетчатку от глутаматной токсичности, в том числе при диабетической ретинопатии, посредством антиоксидантных механизмов.

Silva K.C. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Jan 8

Резистентность к инсулину и риск сердечно-сосудистых событий у взрослых, не страдающих диабетом: результаты метаанализа

Уровни глюкозы, инсулина и индекс HOMA-IR являются маркерами резистентности к инсулину. Целью исследования было изучение связи между уровнями глюкозы натощак, инсулина натощак и HOMA-IR и частотой сердечно-сосудистых событий.

Был проведен поиск соответствующих исследований в базах данных PubMed, MEDLINE, EMBASE, Web of Science, ScienceDirect и Cochrane Library до марта 2011 г. Включению в анализ подлежали когортные исследования или исследования «случай-контроль», в которых изучали связь между уровнями глюкозы крови натощак, инсулина натощак или HOMA-IR и частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульт или их комбинация).

Всего в анализ были включены 65 исследований с участием в общей сложности 516 325 человек. При проведении метаанализа с использованием модели случайных эффектов объединенный ОР ИБС составил: при более высоком уровне гликемии по сравнению с более низким – 1,52 (95% ДИ 1,31-1,76; показатель статистической неоднородности I^2 62,4%); при более высоком уровне инсулинемии по сравнению с более низким – 1,12 (95% ДИ 0,92-1,37; I^2 41,0%); при более высоком HOMA-IR по сравнению с более низким 1,64 (95% ДИ 1,35-2,00, I^2 0%). Объединенный ОР ИБС при увеличении на одно стандартное отклонение составил: для глюкозы – 1,21 (95% ДИ 1,13-1,30; I^2 64,9%), для инсулина – 1,04 (95% ДИ 0,96-1,12; I^2 43,0%), для HOMA-IR – 1,46 (95% ДИ 1,26-1,69; I^2 0%).

Таким образом, ОР развития сердечно-сосудистых заболеваний выше при увеличении на HOMA-IR на одно стандартное отклонение по сравнению с увеличением на одно стандартное отклонение гликемии натощак или концентрации инсулина натощак. Поэтому может быть полезным добавление HOMA-IR в модель прогнозирования сердечно-сосудистого риска.

Gast K.B. et al., PLoS One. 2012; 7 (12): e52036

Подготовила Наталья Мищенко