

Тіоктова кислота при діабетичній нейропатії: більше ніж антиоксидант

Наразі в світі спостерігається епідемія цукрового діабету (ЦД). Станом на 2019 р. на ЦД 1 або 2 типу страждали 463 млн людей у всьому світі, а до 2045 р. очікується зростання цього показника до 700 млн. Це зростання насамперед обумовлено збільшенням поширеності ЦД 2 типу в умовах старіння популяції світу (Saeedi P. et al., 2019).

Паралельно зі зростанням поширеності діабету збільшиться і тягар асоційованих із ним ускладнень. Найпоширенішими ускладненнями ЦД є ушкодження периферичної та вегетативної нервової системи; насамперед це дистальна периферична нейропатія (ДПН), яка проявляється симетричною втратою чутливості нижніх, а згодом і верхніх кінцівок. ДПН погіршує якість життя, збільшує кількість падінь та пов'язаних із ними травматичних ушкоджень, підвищує частоту ампутацій кінцівок, асоціюється з вищими показниками загальної, а також кардіоваскулярної смертності в осіб із ЦД (Feldman E.L. et al., 2019; Hicks C.W. et al., 2021).

На жаль, лікування ДПН залишається субоптимальним. В умовах ЦД 2 типу контроль глікемії лише незначно сповільнює прогресування ДПН через наявність метаболічного синдрому, тому за такого типу діабету основні стратегії усунення ДПН спрямовані на зниження маси тіла та збільшення фізичної активності з метою покращення загального метаболічного фону (Pop-Busui R. et al., 2017).

Поширеність ДПН становить $\approx 8,8/1000$ пацієнто-років в осіб із ЦД 1 типу та $24-26,9/1000$ пацієнто-років серед осіб із ЦД 2 типу (Amutha A. et al., 2021; An J. et al., 2021). Виникнення ДПН залежить від тяжкості та тривалості діабету, а також наявності коморбідних станів (насамперед метаболічного синдрому, критеріями якого є центральне ожиріння, проатерогенна дисліпідемія та артеріальна гіпертензія). Додаткові чинники ризику – літній вік і низький рівень фізичної активності (Elafros M.A. et al., 2022).

ДПН проявляється втратою чутливості, яка розпочинається симетрично в пальцях ніг і повільно прогресує у напрямку гомілок, а згодом розпочинається в пальцях рук і також прогресує у проксимальному напрямку. Симптоми включають відчуття заніміння та поколювання, а в деяких пацієнтів – болю (пекучого, колючого, прострілюючого чи глибокого сильного). Під час неврологічного обстеження виявляється зниження різних видів чутливості, в т. ч. вібраційної, больової чутливості (до уколів голкою), а також пропріоцептивних відчуттів. Біль та погіршення чутливості до уколів є ознакою ушкодження немієлінізованих нервів, тобто дрібних волокон, а заніміння і погіршення вібраційної чутливості та пропріоцепції – ушкодження великих мієлінізованих нервів. У більшості хворих до патологічного процесу залучаються і дрібні, і великі нерви (Elafros M.A. et al., 2022).

Американська діабетологічна асоціація рекомендує проводити скринінг ДПН у пацієнтів із ЦД 2 типу на момент встановлення діагнозу, а в хворих із ЦД 1 типу – через 5 років після встановлення діагнозу, а після цього – щороку в осіб із будь-яким типом діабету

(Pop-Busui R. et al., 2017). Скринінг має включати детальний клінічний анамнез і фізикальне обстеження, оцінку температурної, больової та вібраційної чутливості, чутливості до тиску. Електродіагностичне обстеження та/або скерування до невропатолога потрібно рідко – здебільшого за наявності атипових ознак, як-от раптового початку, асиметричних симптомів чи ознак, переваги рухових розладів над чутливими (Elafros M.A. et al., 2022).

У патогенезі ДПН та інших ускладнень ЦД ключову роль відіграє окисний стрес – стан, який виникає унаслідок дисбалансу між виробленням активних форм кисню (АФК) і здатністю власних захисних антиоксидантних систем організму нейтралізувати їх (Forman H.J., Zhang H., 2021; Badawi A. et al., 2010). Надмірне накопичення АФК зумовлює ушкодження різноманітних компонентів клітини, включаючи білки, ліпіди та ДНК, що спричиняє дисфункцію клітин, порушення низки фізіологічних процесів. Окисне ушкодження запускає процеси запалення, порушує функціонування життєво важливих клітинних структур, що зрештою зумовлює розвиток і прогресування спектру хвороб, зокрема ЦД (Evans J.I. et al., 2002).

При ЦД постійний підвищений уміст цукру в крові сприяє продукції АФК за рахунок посиленого автоокиснення глюкози, активації поліолового шляху й утворення кінцевих продуктів глікації, а також через часту мітохондріальну дисфункцію, яка супроводжує і процеси старіння (рис. 1).



Рис. 1. Основні патофізіологічні механізми окисного стресу, індукованого гіперглікемією (Elafros M.A. et al., 2022)

Мітохондрії виробляють не лише головне джерело енергії – аденозинтрифосфат (АТФ), а й АФК. Із віком продукція АТФ зменшується, а вироблення АФК, навпаки, зростає. Паралельно із цим відбувається ослаблення власних систем антиоксидантного захисту (Maldonado E. et al., 2023; Zhao M. et al., 2021). Ушкоджувальні ефекти АФК спричиняють дисфункцію та апоптоз β -клітин, що зумовлює зниження вироблення і секреції інсуліну. Крім того, окисний стрес бере участь у розвитку

інсулінорезистентності (Darenskaya M.A. et al., 2021). Несприятливий вплив окисного стресу поширюється і на судини, в яких виникає запалення та порушується функція ендотелію. Це спричиняє васкулярні ускладнення ЦД: діабетичну ретинопатію, нефропатію, сенсорні розлади, серцево-судинні хвороби (Darenskaya M.A. et al., 2021; Luc K. et al., 2019; Sasso F.C. et al., 1999).

Між окисним стресом і запаленням існує потужний зв'язок, оскільки імунна система запускає вироблення прозапальних цитокінів та хемокінів, які змушують макрофаги продукувати АФК для елімінації патогенів. Однак хронічний запальний стан, що спостерігається за діабету, спричиняє тривалу гіперпродукцію АФК, а це зумовлює ушкодження клітин, виснаження антиоксидантних систем організму (Luc K. et al., 2019). Тривале патологічне запалення бере участь у розвитку як мікро-, так і макроваскулярних ускладнень, формуючи разом з окисним стресом взаємопідсилювальне хибне коло (Caturano A. et al., 2023).

Окисний стрес спричиняє апоптоз нейронів, порушує їхню здатність до відновлення та регенерації, що є однією із причин розвитку ДПН (Russell J.W. et al., 1999).

Для протидії окисному стресу запропоновано низку немедикаментозних і медикаментозних втручань. До перших належить, зокрема, середземноморська дієта, яка характеризується високим рівнем споживання овочів, фруктів, цільнозернових продуктів, оливкової олії, бобів і горіхів, помірною кількістю риби та молочних продуктів, мінімальним рівнем споживання м'яса, оброблених продуктів (Davis S. et al., 2015; Martucci M. et al., 2017). Антиоксидантну дію середземноморської дієти пов'язують з наявністю у фруктах, овочах та прянощах природних антиоксидантів – поліфенолів, фітостеролів, каротиноїдів (He F. et al., 2020).

Крім того, олеїнова та лінолева кислоти, які в значній кількості містяться в оливковій олії, чинять протизапальний ефект, а велика кількість клітковини, передбачена середземноморською дієтою, не лише знижує постпрандіальні показники глікемії, а й покращує склад мікробіоти кишечника, посилюючи власну протизапальну активність організму (Aparicio-Soto M. et al., 2016; Bailey M.A., Holscher H.D. et al., 2018).

Фізична активність стимулює утворення АФК за рахунок посиленої активності скелетних м'язів, провокуючи т. зв. індукований фізичним навантаженням окисний стрес. Однак посилення вироблення АФК під час фізичної активності є минулим (під окисного стресу припадає на проміжок 24-48 год), крім того, запускає компенсаторне посилення антиоксидантної активності організму, яке передбачає зростання антиоксидантних

властивостей плазми та мітохондріального біогенезу (Powers S. et al., 2016; Kackson M.J. et al., 2016; Bogdanis G.C. et al., 2013; Mitranun W. et al., 2014). Саме тому пацієнтам із ЦД варто рекомендувати різнопланові фізичні навантаження: тривалі навантаження помірної інтенсивності (прогулянки, біг підтюпцем, велоспорт), вправи з опором, високоінтенсивні інтервальні навантаження тощо (Caturano A. et al., 2023).

Станом на сьогодні ДПН не підлягає повному виліковуванню; можна лише сповільнити прогресування цього патологічного стану, зменшити асоційований з ним біль і забезпечити контроль над подальшими ускладненнями (Hsieh R.-Y. et al., 2023). Серед можливостей фармакотерапії ДПН – габапентиніди (габапентин, прегабалін, мірогабалін), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин, десвенлафаксин), трициклічні антидепресанти (амітриптилін), антагоністи натрієвих каналів (окскарбазепін, ламотриджин, вальпроєва кислота) (Price R. et al., 2022). Важливою фармакологічною опцією лікування ДПН є застосування тіоктової кислоти (ТК) – єдиного схваленого антиоксиданта, який впливає не лише на симптоми, а й на патогенез ДПН (рис. 2).



Рис. 2. Вибрані біологічні ефекти ТК (Golbidi S. et al., 2011)

Дослідження свідчать, що ТК покращує опосередковану оксидом азоту ендотеліозалежну вазодилатацію, мікроциркуляцію у пацієнтів із діабетичною нейропатією, а також чинить нейрорепараторну дію (Vallianou N. et al., 2009; Khan H. et al., 2022). Ефективність ТК у зменшенні симптомів нейропатії та безпека цього препарату були продемонстровані в багатьох дослідженнях (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II тощо) та їхніх метааналізах (Ziegler D. et al., 2004; Han T. et al., 2012; Mijnhout J.S. et al., 2012). У нещодавньому метааналізі R.-Y. Hsieh та співавт. (2023), який включав 10 рандомізованих контрольованих досліджень з усіх регіонів світу, було з'ясовано, що пероральне призначення ТК при діабетичній сенсомоторній периферичній нейропатії забезпечує достовірно потужніше зменшення загальної оцінки симптомів нейропатії (заніміння, відчуття поколювання, печіння, біль) та меншу інвалідацію через неврологічні розлади порівняно із групою контролю. ТК забезпечувала достовірно кращу задоволеність

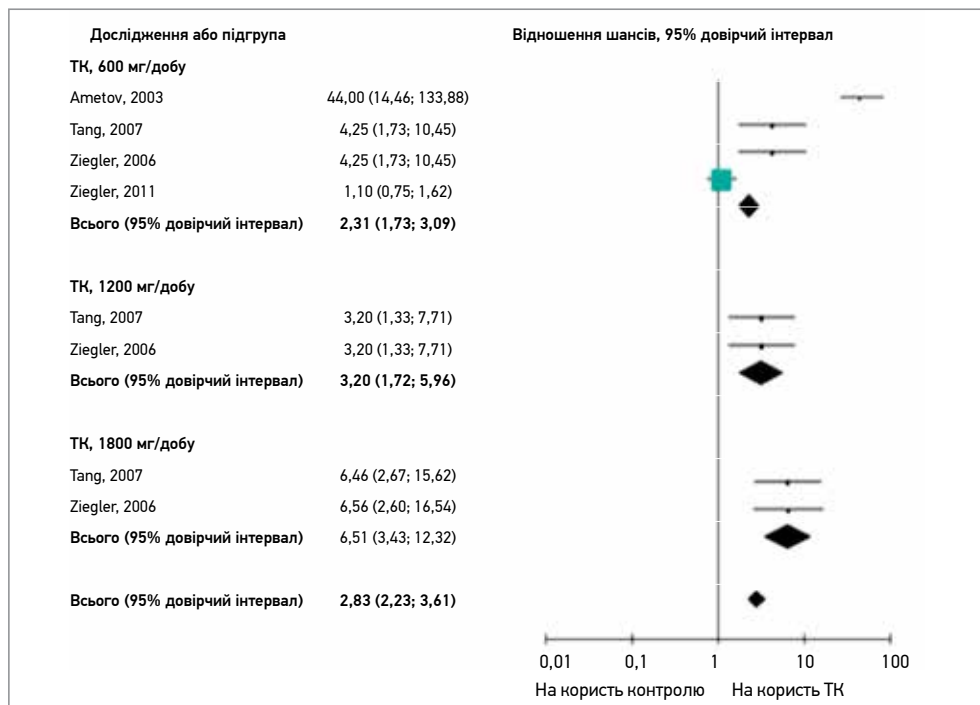


Рис. 3. Загальна задоволеність пацієнтів лікуванням ТК у дозах 600, 1200 та 1800 мг/добу (Hsieh R.-Y. et al., 2023)

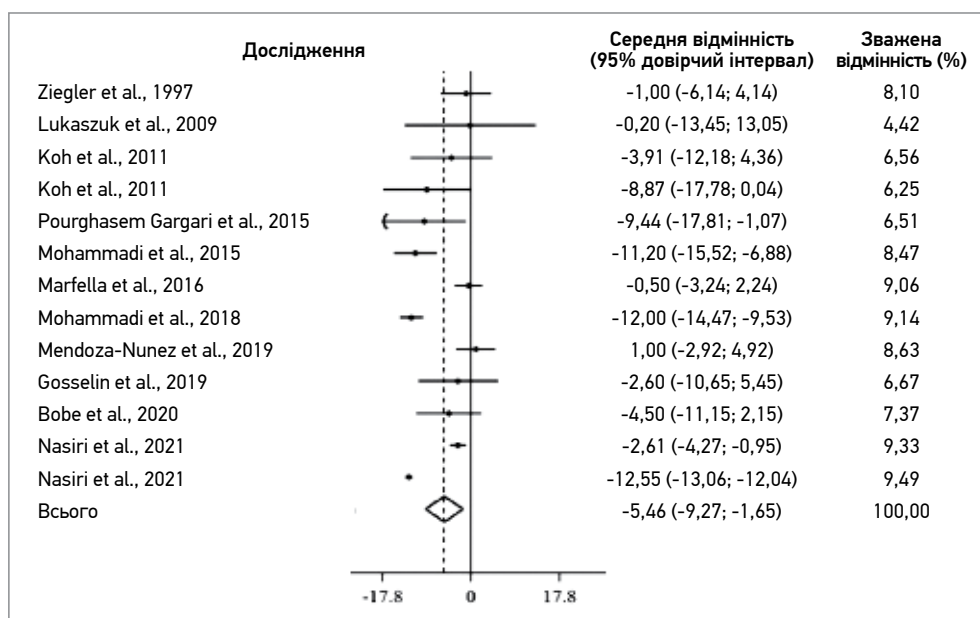


Рис. 4. Вплив ТК на систолічний АТ

Примітка: зважена відмінність розрахована за моделлю випадкових ефектів.

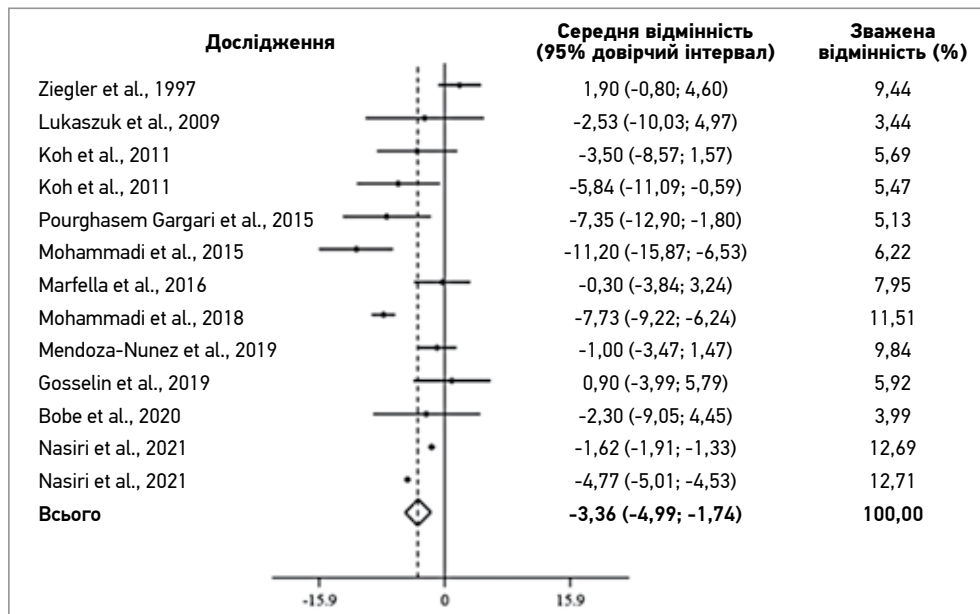


Рис. 5. Вплив ТК на діастолічний АТ

Примітка: зважена відмінність розрахована за моделлю випадкових ефектів.

пацієнтів результатами лікування. Так, лікування ТК оцінили як хороше / дуже хороше у 2,48 раза більше пацієнтів, ніж лікування плацебо (рис. 3).

Автори відзначають, що в дослідженнях використовувалося різне дозування ТК (600-1800 мг/добу) та різна тривалість лікування (3-104 тиж), що ускладнює стандартизацію результатів. Отримані показники свідчать про те, що ТК має потужний вплив на сенсорні симптоми, асоційовані з дрібними нервовими волокнами, а саме ці симптоми найбільше турбують хворих.

Ще один нещодавній систематичний огляд і метааналіз рандомізованих

контрольованих досліджень показав, що в пацієнтів із предіабетом або ЦД 2 типу, ожирінням і кардіоваскулярним ризиком ТК значно знижує артеріальний тиск (АТ) (систоличний – на 5,46 мм рт. ст., діастолічний – на 3,36 мм рт. ст.; рис. 4 та 5) (Vajdi M. et al., 2023). За даними метааналізу 48 рандомізованих клінічних досліджень (n=344 716), на кожні 5 мм зниження систолічного АТ ризик виникнення кардіоваскулярних подій знижується на 10% (Cano D. et al., 2022).

З огляду на те що монотерапія інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту забезпечує зниження АТ

на 12,5/9,5 мм рт. ст., β-блокаторами – на 14,8/12,2 мм рт. ст., блокаторами кальцієвих каналів – на 15,3/10,5 мм рт. ст., а тiazидними діуретиками – на 15,3/9,8 мм рт. ст. (Wu J. et al., 2005), ефект ТК є досить потужним для препарату, основним завданням якого є зовсім не зниження АТ.

Цікаво, що застосування ТК було ефективнішим в осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням. Це може пояснюватися здатністю ТК, окрім зниження АТ, зменшувати масу тіла (Kucukgoncu S. et al., 2017). Механізм антигіпертензивної дії ТК може полягати в пригніченні відновлення білка сиртуїну3, гіперацетилюванні супероксиддисмутази та надмірній продукції АФК у мітохондріях (тобто в протидії окисному стресу), збільшенні вмісту оксиду азоту в ендотелії, зниженні активності ангіотензинперетворювального ферменту, пригніченні активності матриксних металопротеїназ (Cabo J. et al., 2012; Li G. et al., 2020; Cicero A.F. et al., 2009; Mirtaheri E. et al., 2015). Цей метааналіз підкреслює високу ефективність ТК саме в цільовій групі пацієнтів: в осіб із ЦД, надлишковою масою тіла чи ожирінням та артеріальною гіпертензією.

Висновки

Важливою ланкою патогенезу ДПН та інших ускладнень ЦД є окисний стрес, для боротьби з яким сформовано низку різнопланових стратегій. До немедикаментозних методів протидії окисному стресу належать зниження маси тіла, дотримання середземноморської дієти, збільшення фізичної активності.

З медикаментозних методів увагу привертає ТК, здатна усувати симптоми ДПН, а також впливати на її причину, протидіючи uszkodженню нервів за ЦД. ТК є потужним мітохондріальним антиоксидантом, що чинить протизапальну та антитромботичну дію, водночас забезпечуючи вазодилатацію, покращення ендотеліальної функції та зниження АТ. Серед додаткових сприятливих ефектів ТК – зниження маси тіла, регуляція ліпідного обміну, покращення чутливості до інсуліну, регуляція глюкозного обміну, сприяння загоєнню ран (Vajdi M. et al., 2023). Завдяки антигіпертензивному ефекту ТК може поліпшувати віддалений прогноз пацієнтів. Хоча цей препарат показаний для лікування ДПН, доцільним є його профілактичне застосування.

Препарат ТК Берлітійон («Берлін-Хемі АГ», Німеччина) має дві лікарські форми: концентрат для розчину для інфузій (300 Од у 12 мл або 600 Од у 24 мл) і капсули (600 мг). Це надає можливість забезпечити пацієнту повноцінний курс лікування: спочатку 5-10 інфузій для максимально швидкого насичення організму антиоксидантом, а згодом – перехід на тривалий пероральний прийом ТК у формі капсул. Тривалість прийому Берлітійону індивідуально визначається лікарем відповідно до потреб і характеристик хворого. Дані досліджень свідчать про те, що прийом ТК у дозах 400-1200 мг/добу протягом 4 років ефективно покращує метаболізм глюкози та ліпідний профіль і є високобезпечним.

Підготувала Лариса Стрільчук

Берлітійон®
ТІОКТОВА КИСЛОТА

Відчуї РІЗНИЦЮ
ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ⁴
ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³
- Широкий вибір доз та форм¹⁻³
- Вироблено в Німеччині¹⁻³

Берлітійон® 600 ОД
Берлітійон® 300 ОД
Берлітійон® 600 капсули

Інформація про рецептурний лікарський засіб для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів: Берлітійон® 300 ОД, Берлітійон® 600 ОД, Берлітійон® 600 КАПСУЛИ. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула/до: 12 мг концентрату для розчину для інфузій містить етиленамінової солі тійоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тійоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етиленамінової солі тійоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тійоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітійон® 600 містить 600 мг тійоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему регуляції за метаболічний процес. Код АТХ А16АХ01. **Показання.** Парестезія при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрату для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 годин на точковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітійон® 300 ОД або 1 ампули Берлітійон® 600 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовувати пероральні форми тійоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітійон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з тійоктовою інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препаратів Берлітійон® 300 ОД від 09.08.2017 №921 і змакання від 18.10.2023 №1808 РП № ША/6426/01/01, Берлітійон® 600 ОД від 26.04.2016 №803 і змакання від 18.10.2023 №1808 РП № ША/6426/01/02, Берлітійон® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 РП № ША/6426/02/02. **Інформація для медичного застосування препаратів Берлітійон® 300 ОД, 2. Інформація для медичного застосування препаратів Берлітійон® 600 ОД, 3. Інформація для медичного застосування препаратів Берлітійон® 600 КАПСУЛИ, 4. Ametov AS and The SICKER Ltd. The Sensory Systems of Diabetic Polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2010; 33(1):101-106. **Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ТімХ»**
Адреса: Київ, вул. Березинівська, 29, тел.: (044) 494-3388.**

BERLIN-CHEMIE MENARINI