

ДІАБЕТИЧНА ШЛУНКОВО-КИШКОВА АВТОНОМНА НЕЙРОПАТІЯ: ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

Н.В. Скрипник¹, В.А. Гриб², Т.С. Вацеба¹

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

¹ Кафедра ендокринології (зав. - проф. - В.І. Боцюрко)

² Кафедра неврології № 1 (зав. - проф. Р.Д. Герасимчук)

Реферат

У праці розглянуто патогенетичні механізми розвитку і наростання виявів автономної нейропатії шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет. Обґрунтовано сучасні підходи медикаментної корекції діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії та її метаболічних порушень.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична шлунково-кишкова автономна нейропатія, α -ліпоєва кислота

Abstract

**DIABETIC GASTROINTESTINAL
AUTONOMIC NEUROPATHY:
PATHOGENETIC THERAPY OF METABOLIC
DISORDERS**

N.V. SKRYPNYK, V.A. GRUB, T.S. VATSEBA

The National Medical University in Ivano-Frankivsk

This paper presents general information on the pathogenetic mechanisms of the development and progression of autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus. The current approaches to pharmacological therapy of diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy and its metabolic disorders are explained.

Key words: diabetes mellitus, diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy, α -lipolic acid

Цукровий діабет (ЦД) належить до найпоширеніших неінфекційних хронічних захворювань нашого часу, які характеризуються вкрай високим ризиком розвитку інвалідизуючих мікро- та макросудинних ускладнень [12, 15, 16]. Сама рання із всіх захворювань інвалідизація, висока смертність зробили ЦД одним із перших пріоритетів, закріплених Сент-Вінсентською декларацією, національних систем охорони здоров'я всіх країн світу. Щороку в світі кількість хворих на ЦД збільшується на 7 млн. осіб, реєструється близько 3 млн. смертельних випадків, пов'язаних із діабетом, кожні 10 секунд від цієї хвороби помирає одна людина [16, 24].

Ураження автономної нервової системи - діабетична автономна нейропатія (ДАН) є тяж-

ким і частим ускладненням, яке спостерігають у 16,8-54,0% хворих на ЦД [11, 42, 53]. Однак, ДАН залишається маловивченим і нерідко пізно діагностованим у медичній практиці ускладненням, яке вкрай важко піддається терапії. Це пов'язане з тривалим асимптоматичним перебігом ДАН, недостатньо опрацьованими методами її ранньої діагностики і лікування. Наявність ДАН значно погіршує якість життя хворих і визначає його несприятливий прогноз. Її існування не тільки істотно впливає на перебіг ЦД та інших його ускладнень. Вона визнана самостійним незалежним фактором смертності, що у 2-10 разів зменшує виживання хворих на ЦД [9, 50]. Із хворих на ДАН протягом 5-10 років гине 25-50% [5].

Діабетична шлунково-кишкова автономна нейропатія (ДШКАН), з характерними для неї гастропарезом, ентеропатією та холецистопарезом, є однією із основних причин лабільного перебігу хвороби, а також підвищення у 2-5 разів ризику розвитку жовчнокам'яної хвороби, у порівнянні з загальною популяцією [6, 20]. Нічні епізоди проносу також можуть бути наслідком кишкової автономної нейропатії. Не потрібно забувати й про інші причини діареї у хворих на діабет, такі, як: непереносимість медикаментів (наприклад, максимальні дози Метформіна, Акарбози), екзокринна недостатність (лікують ензимними препаратами - Мезим, Креон та ін.) і просто інфекційні та токсичні гастроентерити. Ці діагнози потрібно виключити у разі встановлення діагнозу автономної нейропатії кишківника.

Патогенетичні механізми діабетичної автономної нейропатії

На сьогодні відомо, що ураження нервової системи при ЦД є результатом взаємодії метаболічних, судинних, дизимунних і генетичних чинників [41, 48, 49]. За умов гіперглікемії глюкоза у нервових клітинах не може повною мірою до-

лучатися у процес гліколізу внаслідок часткового інгібування супероксидом одного із ферментів гліколізу гліцеральдегідфосфатдегідрогенази, тим самим "розвертаючи" перетворення всіх інших метаболітів (глюкози, фруктозо-6-фосфату, гліцеральдегід-3-фосфату) у напрямку альтернативних патологічних шляхів їх перетворення [1].

По-перше, це активація поліолового шляху із накопиченням сорбітолу в клітинах та порушенням обміну міоїнозиту. По-друге, іншим альтернативним шляхом утилізації глюкози при гіперглікемії є гексозаміновий шлях, який приводить до виснаження запасів клітинного глутатіону. В умовах гіперглікемії у середині клітин-мішеней значно зростає синтез діацилгліцеролу, який є активатором класичних ізоформ ферменту протеїнкінази C (-b, -d, -a) і редокс-сенситивного чинника транскрипції NF-kB, що стимулює експресію прозапальних цитокінів, спричинюючи розвиток судинної дисфункції [26]. При цьому знижується активність ендотеліної NO-синтази, внаслідок чого зменшується синтез монооксиду нітрогену (NO), посилюється синтез вазоконстрикторної субстанції - ендотеліну-1.

Окрім того, гіперглікемія приводить до активації перетворення гліцеральдегід-3-фосфату у трифосфатоксоальдегід, посилення процесів неферментаційного і ферментаційного глікування мембранних і цитоплазматичних білків із накопиченням кінцевих продуктів неферментаційного глікування (КПНГ) [22].

Неферментаційне глікування означає реакцію конденсації між глюкозою і аміногрупою білка. Мішенями глікування невральних протеїнів є компоненти периферійної нервової тканини: периневральна базальна мембрана, ендоневральні мікросудини, аксональний цитоскелет, мієлінові протеїни. Ендоневральна гіпоксія, зумовлена патологією мікроциркуляції, підвищує активність вільних радикалів, що приводить до тромбогенної трансформації ендотелію судинної стінки за допомогою активації чинника транскрипції NF-kB і змінює структуру стінок капілярів, підсилюючи ендоневральну гіпоксію. І навпаки, причиною змін функції ендотеліальних клітин і експресії генів може вважатися оксидативний стрес [45].

В умовах гіперглікемії внаслідок перенавантаження циклу Кребса надлишком глюкози

в електрон-транспортному ланцюгу утворюється велика кількість донаторів вільних електронів - НАД·Н та ФАД·Н, які передають ці електрони на молекули кисню з утворенням радикалів супероксиду, реактивних сполук кисню. Причиною блокади природного обміну глюкози є активація спеціальних полімераз, полі/АДФ-рибозил/полімераз, шляхом пригнічення активності гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази, який є ключовим ферментом гліколітичного каскаду, що виникає у відповідь на руйнування мітохондріальної ДНК супероксидом [40], а в результаті внаслідок гіперпродукції НАДФН-залежної оксидази виникає експресія понад 200 генів, більшість із яких регулюють процеси клітинного ділення, росту і диференціювання. Внаслідок цього процесу, що призводить до зниження НАД⁺, відбувається уповільнення гліколізу, зменшення утворення АТФ і пригнічення транспорту електронів; це зумовлює розвиток гострої ендотеліальної дисфункції в уражених судинах. Саме тому оксидативний стрес, причиною розвитку якого при ЦД є утворення надлишку вільних радикалів з інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), окисної модифікації білків та ДНК на тлі слабкості власної антиоксидантної системи (АОС), вважається фундаментальним механізмом у патогенезі всіх ускладнень діабету, включаючи невропатію [49]. Оскільки частина антиоксидантів синтезується та активується печінкою, зокрема, ферменти глутатіонової системи, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, трансферин, церулоплазмін (Цп) [18, 20, 35], їх активність певною мірою залежить від функціонального стану гепатоцитів.

Головними захисними системами у сироватці крові є антиоксидантні білки, що зв'язують іони металів змінної валентності у форми, які не можуть стимулювати вільнорадикальні реакції. Відомо, що Цп, основний представник ферментаційної ланки АОС плазми, що знешкоджує до 50% вільних радикалів сироватки крові, володіє фероксидазною активністю, інгібує Fe²⁺-залежне ПОЛ, а також утворення Cu²⁺-стимульоване радикалів. Цп - мідьвмісна оксидаза, компонент фракції α-глобулінів білків сироватки - α₂-глобулін.

Окиснюючі іони металів змінної валентності Цп перешкоджає утворенню нових ради-

калів і зменшує вираженість оксидативного стресу. Окрім цього він здатен до прямої нейтралізації супероксид-аніону [21]; впливає на активність ферментів, що приймають участь у регуляції судинного тонуусу, таких як: мієлопероксидаза і ендотелійна NO-синтаза; Церулоплазмін необхідний для виведення заліза з тканин і вбудову його у трансферрин. Цп виступає оксидазою аскорбінової кислоти, адреналіну, володіє дезінтоксикаційними, антиліпідними властивостями, переносить мідь з печінки до органів і тканин, де вона функціонує у вигляді цитохром-С-редуктази і СОД [21]. Порушення обміну жирних кислот вважається ще одним чинником ураження нервів при діабеті [39]. Передовсім, це порушення обміну дигомо- ω -ліноленою і арахідоною кислот, що веде до порушень у циклооксигеназному циклі, зниженню продукції вазоактивних субстанцій і в результаті - до ослаблення ендоневрального кровоплину [23].

Однією із патогенетичних ланок виникнення діабетичної невропатії є зміни секреції нейротрофічних факторів, зокрема інсуліноподібного фактору росту - 1 (ІФР-1), який має протективний ефект на судинні клітини і запобігає апоптозу гладких м'язів судин [33, 34].

Печінка - основне джерело ІФР-1, і його концентрація може відображати функціональний стан гепатоцитів. Відомо, що неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка виникає на тлі ЦД 2 типу у 64 - 88% [20], негативно впливає на досягнення стійкої компенсації ЦД, погіршує його перебіг, впливаючи на розвиток і нагостання пізніх ускладнень діабету. Між чинниками, що спричиняють формування НАЖХП, та впливом їх на перебіг ЦД існують відносини взаємного обтяження - утворюється патологічне хибне коло. Недооцінка ролі печінки у лікуванні ЦД 2 типу погіршує лікувальний ефект цього захворювання [2, 4]. Включення до лікування ЦД гепатотропної терапії дозволить розірвати ланцюг цих патологічних змін [4].

Клініка ДШКАН

Ураження стравоходу у хворих на ЦД - це діабетична нейропатія стравоходу, яку рідко діагностують, виявляється іноді печією та дисфагією і може спричинити виникнення болю за грудниною. При рентгенологічному дослідженні

зниження тонуусу стравоходу (помірно виражене) спостерігають у 8-10% обстежених хворих. Значно частіше стравохідну нейропатію діагностують за допомогою додаткових методів - механометрії та кінерадіографії. Рухові зміни, які виявляють при цьому, характеризуються розширенням стравоходу, зменшенням сили та швидкості перистальтики, гальмуванням евакуації та втратою тонуусу гастроезофагеального сфінктера. Це може призвести до розвитку езофагіту, запалення у бронхах.

Ураження шлунка при ЦД спостерігають досить часто. Майже у 50% пацієнтів у початковий період захворювання та у більшості осіб із тривалим перебігом захворювання визначають явища хронічного гастриту та гастродуоденіту. На початку захворювання у пацієнтів із ЦД спостерігають явища поверхневого гастриту із незначною плазмоклітинною, гістіоцитарною і лімфоїдною інфільтрацією субепітеліальної тканини. Зі збільшенням тривалості та підвищенням важкості ЦД збільшуються інфільтрація та явища атрофії слизової оболонки. Вже зазначені морфологічні зміни виявляються зниженням секреторної та кислотоутворювальної функцій шлунка у вигляді зниження дебіту соляної кислоти та активності пепсину у шлунковому соку. Ці зміни корелюють із тривалістю, важкістю ЦД та наявністю мікроангіопатій. Слід зазначити, що у початковий період ЦД часто спостерігають шлункову гіперсекрецію із підвищеною кислотністю та пептичною активністю шлункового соку, яку надалі усувають інсулінотерапією. Клінічна симптоматика при ураженні шлунка відсутня або незначна. Іноді хворі скаржаться на відчуття важкості, переповнення шлунка, які зберігаються протягом кількох годин після їди, а також на відрижку, відсутність апетиту, нудоту, рідко - блювання, що полегшує стан хворого. Це зумовлено затримкою пасажу їжі із шлунка внаслідок розвитку вісцеральної нейропатії. Вже наведений комплекс носить назву "діабетична гастропатія" і її спостерігають у більшій кількості хворих на ЦД. При цьому гастропатію спостерігають при ЦД I типу у 50% випадків, а при ЦД II типу - у 30% випадків. Гостра клінічна форма гастропатії відноситься до невідкладних станів і носить назву "гастропарез".

Діабетичний гастропарез (gastroparesis

diabeticorum) виникає через порушення моторної функції шлунка внаслідок розвитку діабетичної нейропатії при тривалому перебігу ЦД. Це порушення було описано Р. Kassander у 1958 р., у більшості хворих воно перебігає безсимптомно. Зниження тонушу шлунка відбувається поступово, однак можливий раптовий вияв атонії шлунка при діабетичному кетоацидозі, після стресових ситуацій, травми. Клінічно гостра атонія виявляється болем в епігастральній ділянці, здуттям живота, виснажливим блюванням, перитонеальними явищами. Різка атонія шлунка може символізувати прогресуючий пілоричний стеноз і призводити до хірургічного втручання, а у деяких випадках сприяти розвитку емфіземи шлунка. У хворих із діабетичним гастропарезом у шлунку натще виявляють рідину, слиз, залишки їжі; шлунок розтягнутий, видовжений та опущений, перистальтичні скорочення відсутні або слабо виражені, евакуаторна функція різко порушена. Гастропарез діагностують за допомогою специфічних інструментальних методів (електроманометричних вимірювань та ін.) та рентгеноскопії, при яких виявляють гіпомоторні порушення шлунка, ослаблення перистальтики та зниження швидкості евакуації шлункового вмісту, тонушу кардіального та пілоричного сфінктерів. Нерегулярне та сповільнене надходження їжі до кишечника при гастропатії може стати причиною гіпоглікемічних станів, обмінних та інших порушень. Іноді це може призвести до утворення безоара - об'ємного жмута зі щільно збитих неперетравлених рослинних та інших волокон, що постійно збільшується. Він вільно розташований у порожнині шлунка і не виводиться природним шляхом.

Діабетична ентеропатія характеризується порушенням моторно-евакуаторної функції кишечника. Її розвиток зумовлений наявністю мікроангіопатії, вісцеральної нейропатії, ферментно-секреторної дисфункції органів травлення, порушенням активності інтестинальних гормонів. Загалом клінічні вияви уражень кишечника незначні. Диспепсичні вияви спостерігають тільки у 8-10% випадків, а після цілеспрямованого опитування кількість скарг збільшується до 50% і більше. Виражені форми діабетичної ентеропатії мають несприятливий для хворих перебіг та характеризуються, передовсім, не-

стійким стільцем, вурчанням у животі, метеоризмом. Однак, найтипівішими ознаками вважають діарею і стеаторею, хоча цю симптоматику спостерігають значно рідше. Типовим є підвищення їх частоти у нічний час, що спричинює поганий сон, втомлюваність, зниження працездатності. Частіше діарея має періодичний характер - від декількох діб до декількох тижнів. Однією із важливих складових ураження є т.зв. синдром недостатності всмоктування, який зумовлено порушенням всмоктування слизовою оболонкою тонкої кишки однієї або кількох поживних речовин у зв'язку із розладами транспортних механізмів.

Діагностика ДШКАН

Згідно протоколів надання медичної допомоги хворим на діабетичну невропатію (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 № 356 Додаток до наказу МОЗ №574 від 05-08-2009 від 05.08.2009 № 5740) [15] рекомендується перелік обов'язкових досліджень для діагностики ДШКАН:

- рентгеноскопія шлунка перед та через 60 і 120 хв. після його заповнення рентгенконтрастною речовиною;
- ультразвукова холецистографія натще та протягом 60 хв. після жовчогінного сніданку.

Сучасні методи лікування ДШКАН

Аналізуючи сучасні підходи лікування ДАН у хворих на цукровий діабет, слід виділити такі основні моменти.

Терапія ДАН базується на принципах: 1) досягнення показника глікемії, максимально наближеного до нормоглікемії; 2) патогенетичне лікування, засноване на сучасних уявленнях про механізми формування ДАН; 3) симптоматична терапія, наприклад, застосування протибольових препаратів; 4) профілактика пізніх ускладнень і виключення, за можливістю, чинників ризику їх розвитку [10, 43].

Метою лікування ДАН вважається покращення якості життя, нормалізація клінічних вислідів та параметрів параклінічних досліджень і сповільнення наростання невропатії [8, 24, 31, 41, 49].

Практично всі національні діабетичні асоціації, ВООЗ і Всесвітня Федерація діабету рекомендують підтримувати жорстку компенса-

цію вуглеводного обміну, при якій рівень HbA1c у крові становив би <7 або <6,5, або навіть нижче 6,5% (при нормі 6,0%) (клас I, рівень доказовості B) [14]. Такі "жорсткі" рекомендації за контролем вуглеводного обміну є наслідком проведеного проспективного дослідження UKPDS, результати якого чітко свідчать про те, що при зменшенні рівня HbA1c на 1% летальність при ЦД 2 типу знижується на 21%, ризик розвитку мікросудинних ускладнень - на 37%, а інфаркту міокарду - на 14% [38]. У джерелах літератури висловлюється думка, що не існує "золотого стандарту" у лікуванні діабетичної невропатії [35, 46].

Із урахуванням сучасних уявлень про механізми ураження нервів при діабетичній невропатії опрацьовано багато патогенетично обґрунтованих методів лікування: призначення інгібіторів альдозредуктази - для блокування одного із альтернативних шляхів утилізації глюкози із накопиченням сорбітолу в клітині [44]; аміногуанідинів - для зменшення глікування білків [Paolo M., 2003]; інгібітора протеїнкінази C рубоксистерину [12]; гамма-лінолевої кислоти - для нормалізації метаболізму есенціальних жирних кислот [23]; вазодилаторів (інгібіторів АПФ або аналогів простагліну) - для поліпшення інтраневрального кровоплину; використання факторів росту нерва для регенерації нервового волокна і відновлення аксонального транспорту [42]; нейротрофічних середників - церебраліну [3], актовегіну [8, 52]; антиоксидантів для зменшення виявів "оксидативного стресу"; призначення жиророзчинного вітаміну B₁ для поліпшення трофіки нервів [28, 37, 47].

Недостатньо ефективним залишається лікування ДШКАН, яке є, головним чином, симптоматичним, потребує довготривалого застосування ліків та приховує чимало побічних ефектів [39]. У впровадженні патогенетичної терапії ДШКАН зроблено лише перші кроки. На необхідності її розпрацювання наголошується у заяві Американської Діабетичної Асоціації при розгляді актуальних питань діабетології [30]. Окрім доказів впливу інтенсивної інсулінотерапії у певному запобіганні розвитку ДШКАН лише незначна кількість серед запропонованих в експерименті патогенетичних засобів лікування отримала дозвіл на клінічне застосування.

Дослідження за оцінкою ефективності най-

більш дієвого антиоксиданту, альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК), показали потенційні можливості препаратів цієї групи (клас ІА, рівень доказовості B) [14]. Від 1993 р. до сьогодні із дотриманням вимог доказової медицини (рандомізовані подвійно сліпі плацебо-контрольовані дослідження) проведено вивчення ефективності застосування АЛК у декількох дослідженнях: DCCT (1995), ALADIN (1995.), UKPDS (1998), ALADIN II (1999), ALADIN III (1999), SYDNEY (2003), ISLAND (2005), SYDNEY 2 (2006), NATHAN I (2007).

Стандартний метод і терміни введення АЛК у 4 дослідженнях (ALADIN, ALADIN-III, SYDNEY, NATHAN-I) дозволили провести метааналіз отриманих у них результатів, порівнявши висліди 716 хворих на ДДСП, що отримували АЛК, і 542 хворих, яких лікували плацебо [51]. Результати метааналізу свідчать, що при ДАН внутрішньовенне введення АЛК протягом 3 тижнів (14 інфузій) безпечно і приводить до значного поліпшення стану пацієнта. До основних біологічних властивостей АЛК відносять: покращення трансмембранного транспорту глюкози із активацією процесів окиснення глюкози, зниження інтенсивності процесів глікування білків, антиоксидантний ефект (відновлює запаси глутатіону, аскорбінової кислоти, токоферолу, знижує концентрацію жирних кислот у плазмі крові, вміст вільного ХС і його ефірів у крові, підвищує стійкість клітин до гіпоксії, розблоковує ключовий фермент гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогеназу, заблокований при гіперглікемії, тому активується альтернативний шлях утилізації глюкози - гексазаміновий, і посилює обмін глюкози гліколітичним шляхом, попереджує інгібування активності NO. При цьому збільшується проникнення глюкози у нервові волокна, стимулюються фактори росту нервів, сприяючи їх регенерації, ініціюючи колатеральний спраутинг, покращується метаболізм у нерві шляхом нормалізації активності Na-K-АТФази [7, 50]. Окрім цього АЛК позитивно впливає на функціональний стан печінки [19].

На сьогодні випускають декілька препаратів, що містять різні солі тіоктової кислоти: етилендіамінову, трометамолову і меглюмінову. Вважається, що меглюмінова і трометамолова солі не викликають тих побічних явищ, які мають солі етилендіамінової кислоти. Поєднання

меглюміна і поліетиленгліколя, який забезпечує стабілізацію і пролонгацію дії середника, є ідеальним складом для препаратів АЛК [7, 17].

Внаслідок наявності багатой доказової бази ефективності АЛК, вона включена у протоколи лікування ДАН [14]. Окрім цього для терапії ДАН рекомендують бенфотіамін [14, 27, 29].

Діабет можна вважати тіамін-дефіцитним станом, якщо не абсолютним, то станом принаймні таким, при якому відносно збільшені вимоги щодо посиленого метаболізму глюкози в інсулінонезалежних тканинах, подібних до судинних стінок, які мають схильність до ускладнень [5, 13, 25]. Застосування бенфотіаміну (клас ПА, рівень доказовості В) [14], властивості якого відомі у світі від 1952 р., - метод лікування, який ґрунтується на патогенетичній концепції [13, 53]. Адже бенфотіамін, жиророзчинна сполука тіаміну, є коензимом, активатором транскетолази, ферменту, який здатний перенаправити фруктозо-6-фосфат і гліцеральдегід-3-фосфат із гліколізу у пентозофосфатний шлях, тим самим виключаючи цей потенційно руйнівний метаболізм з цитозолу, а також для активності ферментів піруватдегідрогенази і а-кетоглутаратдегідрогенази, які відіграють основну роль для внутрішньоклітинного метаболізму глюкози. Як відомо коферментом транскетолази є тіаміндіфосфат [6]. Активність транскетолази на тлі терапії бенфотіаміном підвищується на 250%, водночас як водорозчинним тіаміном - на 25% [32]. У дослідженні Hammes H.P. et all. (2003) доведено здатність бенфотіаміну одночасно блокувати три патологічні шляхи ураження нервових клітин при ЦД: шлях гіперпродукції КПНГ, активації протеїнкінази С і гексозаміновий шлях утилізації глюкози [27]. Цей препарат впливає на першопричину ускладнень діабету - надлишок глюкози всередині клітини [25]. У дослідженні BEDIP-Study доведено ефективність бенфотіаміну за суб'єктивними показниками (зменшення болю), при цьому не відмічали змін вібраційної чутливості між групами хворих, які отримували ліки і плацебо впродовж 3 тижнів [36]. У дослідженні BENDIP (2008) очікувалось, що бенфотіамін покращить також об'єктивний статус за даними шкали НДР, або сповільнить наростання захворювання. Але для демонстрації сповільнення патологічного процесу тривалість

лікування у 6 тижнів була надто короткою, що зумовлює продовження дослідження із визначенням ефективності терапії даним жиророзчинним середником [28].

Специфічного лікування діабетичного гастропарезу немає. Загальні заходи щодо контролю за діабетом, артеріальним тиском, холестерином та симптоматичне лікування. Прокінетики, такі, як Cizapride (Prepulsid) - антагоніст серотоніна, Domperidon (Motilium), Metoclopramide (Maxolon, Metamax) - антагоністи допаміна і Eritromicin. Cizapride останнім часом втратив популярність не внаслідок поганої ефективності, а в результаті подовження у разі його застосування, інтервалу QT і виникнення небезпечних аритмій. Eritromicin є стимулятором мотилін-рецепторів, більш ефективний під час внутрішньовенного введення (короткий період), ніж у таблетках. Більш тривало можна спробувати невисокі дози орально 250 мг двічі на день. Протипоказане його призначення разом із Cizapridom, оскільки Eritromicin уповільнює метаболізм Cizaprida. Тривале застосування всіх перелічених медикаментів асоціюється зі зниженням їх ефективності й можливою небажаною взаємодією з іншими медикаментами.

Основним методом лікування пацієнтів із різноманітними виявами екзокринної недостатності підшлункової залози, особливо при неможливості усунення причин їх розвитку, є замісна терапія ферментними препаратами - життєво важливими лікарськими засобами, які найбільш швидко відновлюють ферментну активність дуоденального вмісту. Тому дуже важливо кваліфіковано та диференційовано вибирати ферментні препарати, дотримуватися правил та принципів їх вибору.

За протоколом надання медичної допомоги хворим на діабетичну невропатію (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 № 356 Додаток до наказу МОЗ №574 від 05-08-2009 від 05.08.2009 № 5740, рекомендуються наступні заходи та засоби:

1. підтримання жорсткої компенсації цукрового діабету (HbA1c <7,0%) (клас I, рівень доказовості А);
2. сірковмісні препарати: альфа-ліпоева (тіоктова) кислота, унітіол, тіосульфат натрію (клас ПА, рівень доказовості В);

3. комплекс вітамінів групи В, бенфотіаміну (клас ПА, рівень доказовості В);
4. симптоматична терапія больового синдрому і судом (габапентин, нестероїдні протизапальні препарати, анальгетики, трициклічні антидепресанти, протисудомні та ін.), (клас ПА, рівень доказовості В);
5. судинорозширювальні засоби (клас ІІВ, рівень доказовості С);
6. фізіотерапевтичне лікування 7. ЛФК.

Лікування ДАН: При вегетативних розладах проводиться вже наведене у пунктах 1, 2, 3, 4 лікування, а також можуть бути застосовані наступні лікувальні заходи і препарати симптоматичної дії, яка спрямована на покращення ушкодженої функції органу або системи: при ДШКАН: вживання їжі, що легко засвоюється (обмеження жирів, клітковини), прийом проносних (при запорах), холіноміметики антихолінестеразні препарати.

Показання до госпіталізації в ендокринологічне або неврологічне відділення: для корекції лікування при виражених виявах автономної нейропатії.

Література

1. Аметов А. С. Избранные лекции по эндокринологии / А. С. Аметов. - М.: ООО "Медицинское информационное агенство", 2009. - 496 с.
2. Аналіз невдач лікування при цукровому діабеті 2-го типу / Т. І. Чабан, Р. М. Доніш, А. В. Доніш, Т. В. Чернецька / Український медичний часопис. - 2007. - №4. - С. 79-83.
3. Богданов Э. И. Влияние терапии церебролизином на динамику проявлений диабетической полинейропатии / Э. И. Богданов Т. Г. Саковец И. Ф. Гильмуллин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009. - №9. - С. 38-42.
4. Балаболкин М. И. Применение убихинона (коэнзима Q) в комплексной терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская. - Сахарный диабет. - 2007. - №4. - С. 37-42.
5. Воробьева А. А. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения / А. А. Воробьева // Русский медицинский журнал. - 2009. - Том 17, № 11. - С. 23-25.
6. Корпачев В. Диабетична нейропатія: патогенетична терапія метаболічних порушень бенфотіаміном / В. Корпачев, Н. Гуріна // Ліки України. - 2005. - №4. - С. 53-56.
7. Корпачев В. В. Лекарственные формы тиоктовой кислоты / В. В. Корпачев, М. И. Борщевская // Проблемы эндокринной патологии. - 2006. - №1. - С. 1-11.
8. Левин О. С. Диагностика и лечение диабетической полиневропатии / О. С. Левин // Consillium Medicum. - 2009. - Т.11, №9. - С.1-7.
9. Левин О. С. Полиневропатии. Клиническое руководство / О. С. Левин - М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2005. - 496 с.
10. Лечение диабетической полиневропатии / И. А. Строков, Ж. А. Афонина, К. И. Строков, А. С. Аметов // Consillium Medicum. Москва. - 2008. - Т. 10, № 7. - С. 113-118.
11. Маньковский Б. Н. Клинические проявления и подходы к терапии периферической сенсорномоторной диабетической нейропатии / Б. Н. Маньковский // Ліки України. - 2009. - №2 (128). - С. 63-66.
12. Наumenko В. Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету / В. Г. Наumenko // Международный эндокринологический журнал. - 2006. - №1(3). - С. 71-76.
13. Применение Мильгаммы и Мильгаммы композитум в лечении полиневропатий различного генеза / О. Л. Бадалян, Е. В. Крикова, О. Ю. Тертышник [и др.] // Фарматека. - 2009. - № 7. - С. 63-69.
14. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ендокринологія" : наказ Міністерства Охорони Здоров'я від 22. 05. 2009 № 356. - К., 2009. - 55 с.
15. Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною нейропатією. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 № 356 Додаток до наказу МОЗ №574 від 05-08-2009 від 05.08.2009 № 574.
16. Тронько Н. Д. Аналіз, пріоритети, шляхи виконання державної цільової програми "Цукровий діабет" на 2009-2013 роки / Н. Д. Тронько: Доповідь на І конгресі Асоціації ендокринологів України "Новітні технології в діабетології" // Здоров'я України. - 2010. - №18 (247). - С. 42-43.
17. Тиоктацид в лечении диабетической полиневропатии / И. А. Строков, К. И. Строков, Л. Л. Ахмеджанова, Ж. С. Албекова // Трудный пациент. - 2008. - №12. - С. 12-17.
18. Хворостінка В. М. Вплив жирової дистрофії печінки в поєднанні з метаболічним синдромом на особливості перебігу цукрового діабету / В. М. Хворостінка, А. В. Власенко // Международный эндокринологический журнал. - 2007. - №5 (11). - С. 65-70.
19. Хворостінка В.М. Корекція метаболічних порушень при жировій дистрофії печінки з використанням препарату а-ліпоевої кислоти / В. М. Хворостінка, Л. Р. Бобронникова // Ліки України. - 2004. - №7-8. - С. 50-53.
20. Хухліна О. С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном / О. С. Хухліна, М. І. Коломоєць. - Чернівці, 2008. - 320 с.
21. Церулоплазмін: від біотехнології до клінічного застосування / Н. К. Бердинських, К. В. Курищук, Н. М. Лялюшко та ін. - К.: Вид-во медичної літератури СПД Шкода Ю. В., 2006. - 175 с.
22. Ahmed N. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета / N. Ahmed, P.J. Thornalley // Российский медицинский журн. - 2009. - Т. 17, № 9. - С. 642.
23. At Low Doses, A Gamma-Linolenic Acid-Lipoic Acid Conjugate is More Effective Than Docosahexaenoic Acid-Enriched Phospholipids in Preventing Neuropathy in

- Diabetic Rats / S. Pitel, D. Raccah, A. Gerbi et al. // J. Nutrition. - 2007. - Vol.137 (2). - P. 368-372.
24. Bansal V. Diabetic Neuropathy / V. Bansal, J. Kalita, U. K. Misra // Postgrad. Med. Journ. - 2006. - Vol.82. - P. 95-100.
25. Beltramo E. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications / E. Beltramo, E. Berrone, S. Tarallo, M. Porta // J. Acta Diabetologica. - 2008. - Vol.45, №3. - P. 131-141.
26. Benfotiamine accelerates the healing of ischaemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/Akt-mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis / S. Gadau, C. Emanuelli, S. Van Linthous et al. // Diabetologia. - 2006. - Vol. 49. - P. 405-420.
27. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy / H. P. Hammes, X. Du, D. Edelstein et al. // Nat. Med. - 2003. - Vol.9. - P.294-299.
28. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study / H. Strake, W. Gaus, U. Achenbach et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. - 2008. - Vol.116 (10). - P. 600-605.]
29. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes / A. Stirban, M. Negrean, B. Stratmann et al. // Diabet Care. - 2006. - Vol.29. - P. 2064-2071.
30. Boulton A. J. M. Diabetic foot. Grand overview, pathogenesis and epidemiology / A. J. M. Boulton // 5th International Symposium on the diabetic foot. 9-12 May 2007, The Netherlands. - P. 24.
31. Bril V. Long-Term Effects of Ranirestat (AS-3201) on Peripheral Nerve Function in Patients With Diabetic Sensorymotor Polyneuropathy / V. Bril, R. A. Buchanan // Diabetes Care. - 2006. - Vol. 29. - P. 68-72.
32. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications. A Unifying Mechanism / M. Brownlee // Diabetes. - 2005. - Vol.54. - P. 1615-1625.
33. Calcutt N. A. Growth factors and therapeutics for diabetic neuropathy / N. A. Calcutt, C. G. Jolivald, P. Fernyhough // Current Drug Targets. - 2008. - Vol. 9. - P. 47-59.
34. Dyck P. J. Diabetic polyneuropathy: section III / P. J. Dyck, P. K. Thomas eds. - 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. - P. 255-278.
35. Habib A. A. Therapeutic strategies for diabetic neuropathy / A. A. Habib, T. H. Brannagan // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. - 2010. - Vol.10 (2). - P. 92-100.
36. Haupt E. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy - a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study) / E. Haupt, H. Ledermann, W. Kopcke // Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. - 2005. - Vol.43, №2. - P. 71-77.
37. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease / P. J. Thornalley, R. Babaei-Jadidi, H. Al Ali et al. // Diabetologia. - 2007. - Vol.50. - P. 2164-2170.
38. Holleman F. Nice insulins, pity about the evidence / F. Holleman, E. A. M. Gale // Diabetologia. - 2007. - Vol. 50. - P. 1783-1790.
39. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy / A. M. Vincent, L. M. Hinder, R. Pop-Busui, E. L. Feldman // J. Periph. Nerv. Syst. - 2009. - Vol.14, №4. - P. 257-267.
40. Figueroa-Romero C. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy / C. Figueroa-Romero, M. Sadidi, E. L. Feldman // Rev. Endocr. Metab. Disord. - 2008. - Vol.9, №4. - P. 301-314.
41. Kles K. A. Pathophysiology and treatment of diabetic peripheral neuropathy: the case for diabetic neurovascular function as an essential component / K. A. Kles, A. I. Vinik // Curr. Diabetes Rev. - 2006. - Vol.2, №2. - P. 131-145.
42. Leininger G. M. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy / G. M. Leininger, A. M. Vincent, E. L. Feldman // J. Peripher. Nerv. Syst. - 2004. - Vol.9 (1). - P. 26-53.
43. Little A. A. Diabetic neuropathies / A. A. Little, J. L. Edwards, E. L. Feldman // Practical Neurology. - 2007. - Vol. 7. - P. 82-92.
44. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldolase reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial / N. Hotta, Y. Akanuma, R. Kawamori et al. // Diabetes Care. - 2006. - Vol.29. - P. 1538-1544.
45. Marjania A. Serum lipid peroxidation and leptin levels in male and female type 2 diabetic patients in Gorgan (South East of Caspian Sea) / A. Marjania, G. Veghari, M. T. Badeleh // Iran. J. Chin. Clin. Med. - 2010. - Vol.5. - P. 26-35.
46. Paolo M. Clinical Potential of Advanced Glycation End-Product Inhibitors in Diabetes Mellitus / M. Paolo, F. Francescaromana, P. Francesco // Am. J. Cardiovasc. Drugs. - 2003. - Vol.3, №5. - P. 315-320.
47. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high dose thiamine and benfotiamine / R. Babaei-Jadidi, N. Karachalias, N. Ahmed et al. // Diabetes. - 2003. - Vol.52. - P. 2110-2120.
48. Ryden L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and of the European association for the study of diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik // Eur. Heart. J. - 2007. - 28, № 1. - P. 88-136.
49. Tahrani A. A. Emerging drugs for diabetic neuropathy / A. A. Tahrani, T. Askwith, M. J. Stevens // Expert. Opin. Emerg. Drugs. - 2010. - Vol.15, №4. - P. 661-683.
50. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C beta-inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial / A. I. Vinik, V. Bril, P. Kempler et al. // Clin. Ther. - 2005. - Vol.27, №8. - P. 1164-1180.
51. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis / D. Ziegler, H. Nowak, P. Kempler et al. // Diabetic Medicine. - 2004. - Vol. 21. - P. 114-121.
52. Treatment with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy / D. Ziegler, L. Movsesyan, B. Mankovsky et al. // Diabetes Care. - 2009. - Vol. 32, №8. - P. 1479-1484.
53. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy / D. Ziegler, A. Bierhaus // Dtsch Med. Wochenschr. - 2007. - Vol.132. - P. 1043-1047.